

Aus der Klinik
für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. H.-J. H e i d r i c h

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE VERTRÄGLICHKEIT UND
DEN SULFONAMIDGEHALT IM BLUT UND PLASMA VON
SULFAMETIN, BAYRENA-BAYER, UND SULFAMETHYL-
PHENAZOL, VESULONG-CIBA, BEI GESUNDEN RIN-
DERNACH INTRAABDOMINALER UND INTRAUTERINER
APPLIKATION

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lutz W e r n e r
Tierarzt aus Baden-Baden

Berlin 1968
Journal-Nr. 608

Aus der Klinik
für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. H.-J. H e i d r i c h

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE VERTRÄGLICHKEIT UND
DEN SULFONAMIDGEHALT IM BLUT UND PLASMA VON
SULFAMETIN, BAYRENA-BAYER, UND SULFAMETHYL-
PHENAZOL, VESULONG-CIBA, BEI GESUNDEN RIN-
DERNNACH INTRAABDOMINALER UND INTRAUTERINER
APPLIKATION

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lutz W e r n e r
Tierarzt aus Baden-Baden

Berlin 1968
Journal-Nr. 608

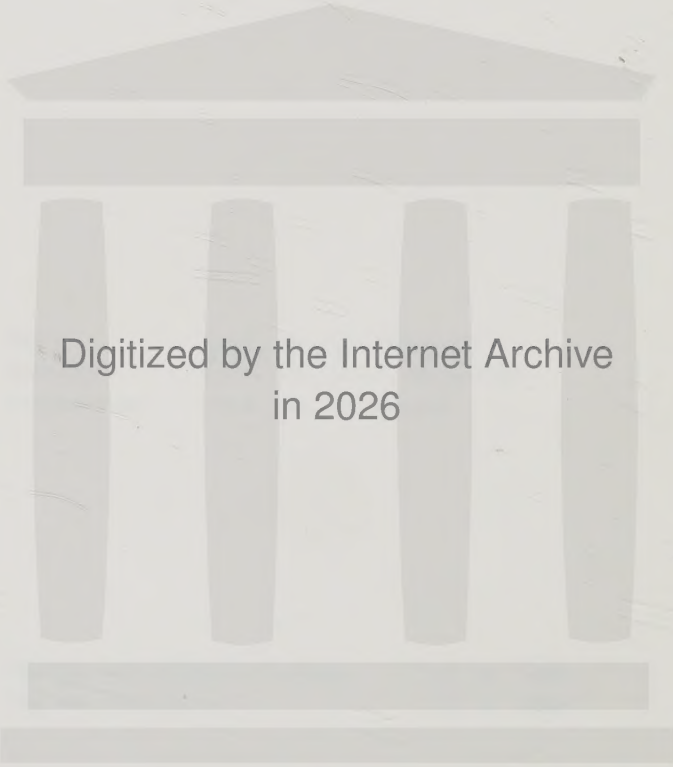
Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin

Dekan	Prof. Dr. G. Bergmann
Referent	Prof. Dr. H.-J. Heidrich
Korreferent	Prof. Dr. H. Kewitz

Tag der mündlichen Prüfung	13. 2. 1968
Tag der Promotion	6. 4. 1968



Für MUTTER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. SCHRIFTTUM	2
1. Untersuchungen über Bayrena	2
2. Untersuchungen über Vesulong	4
3. Bedeutung der Bestimmung von Sulfonamidkonzentrationen	6
4. Intraabdominale Sulfonamid- Applikationen	7
a) Blutspiegelwerte	7
b) Therapeutische Erfahrungen	8
5. Intrauterine Sulfonamid- Applikationen	10
a) Blutspiegelwerte	10
b) Therapeutische Erfahrungen	12
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	15
1. Versuchsmaterial	15
2. Versuchsausführung	15
a) Applikation	15
b) Entnahme der Blutproben	16
c) Untersuchung der Blutproben	16
d) Berechnung der Ergebnisse	17
e) Versuchsanordnung	18
3. Versuchsergebnisse	19
D. DISKUSSION	71
E. ZUSAMMENFASSUNG	79
F. LITERATURVERZEICHNIS	81
G. ABBILDUNGEN	91

A. EINLEITUNG

Die bisherigen Versuche, mit einer intraabdominalen beziehungsweise intrauterinen Applikation von Sulfonamiden gleichzeitig eine lokale und allgemeine therapeutische Wirkung zu erreichen, scheiterten bislang in der Regel an der lokalen Unverträglichkeit oder der mangelhaften Resorption dieser Stoffe.

Seit kurzer Zeit stehen in der Veterinärmedizin mit Bayrena-BAYER, einem Sulfametin oder Sulfamethoxydiazin, und mit Vesulong-CIBA, einem Sulfamethylphenazol, zwei nach ersten Berichten in der Therapie bakterieller Infektionen gut wirksame und zudem gut verträgliche Sulfonamide zur Verfügung.

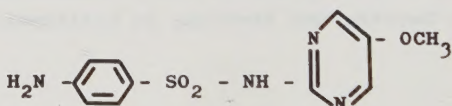
Von Herrn Professor HEIDRICH wurde mir die Aufgabe gestellt, die Verträglichkeit und die Höhe des freien, nicht acetylierten Sulfonamids im Blut und Plasma des Rindes nach intraabdominalen und intrauterinen Applikationen von Bayrena und Vesulong zu bestimmen.

B. S C H R I F T T U M

Ausführliche Literaturübersichten über Chemie, Wirkungsmechanismus, Applikationsmöglichkeiten, Resorption, Abbau, Ausscheidung und Acetylierung, Toxikologie und therapeutischen Einsatz der Sulfonamide sind z.B. in den Arbeiten von KAYSER (1958), BENTHIEN (1959) und LÜDECKE (1963) enthalten. Im folgenden sollen daher vorwiegend nur die Eigenschaften der beiden verwendeten Sulfonamide und die Erfahrungen mit intrauterinen und intraabdominalen Sulfonamidgaben besprochen werden.

1. Untersuchungen über Bayrena

Das von den Firmen BAYER und SCHERING in die Humanmedizin als Durenat eingeführte Sulfamethoxydiazin steht in der Veterinärmedizin seit kurzer Zeit unter der Bezeichnung Bayrena zur Verfügung. Es ist ein 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin (Sulfametin oder Sulfamethoxydiazin) mit der chemischen Struktur



und der Summenformel $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$. Das Molekulargewicht beträgt 280,3, der Schmelzpunkt $207 - 211^\circ\text{C}$. Die Substanz ist ein farbloses, kristallines Pulver von bitterem Geschmack. Es ist schwer löslich in Alkohol und Äther, löslich in Essigester und leicht löslich in Laugen und Säuren. Der p_H -Wert der Injektionslösung beträgt 9,35.

Beim M e n s c h e n wurde festgestellt, daß die Verbindung im Magen-Darm-Trakt bei ausgezeichneter Verträglichkeit gut resorbiert und nur in geringem Grad acetyliert wird. WALTER und HEILMEYER (1965) gaben den Acetylierungsgrad im Blut mit 10% an. Sulfametin wird beim Menschen nur langsam ausgeschieden und gehört daher in die Gruppe der langwirkenden Sulfonamide (HECHT u. Mitarb., 1961). Die Eiweißbindung beträgt beim Menschen 2,6 mg/g Serumeiweiß. Dieser Wert liegt gegenüber anderen Langzeitsulfonamiden relativ niedrig, scheint jedoch, wie die Serumspiegel zeigen, ziemlich beständig zu sein (WOHLER u. Mitarb., 1961).

Aufgrund umfangreicher klinischer Prüfungen bezeichneten BÜNGER und KOCH (1961) beim erwachsenen Menschen 1,5 g Durenat als optimale Initialdosis. Die Erhaltungsdosen sollen bei einem 24-Stundenintervall 0,5 g betragen. KNOTT und Mitarbeiter (1961) stellten den von ihnen ermittelten Bereich der antibakteriellen Aktivität dem Penicillin G gegenüber:

Bayrena	gramnegative Bakterien	Escherichia coli Coli-Gruppe Shigellen Klebs. pneumoniae (Friedländer) Aerobacter aerogenes Proteus vulgaris Haem. influenzae	penicillin G
	gramnegative Kokken	Neisseria meningitidis Neisseria gonorrhoeae	
	grampositive Kokken	Staph. aureus et albus Strept. pneumoniae Strept. pyogenes	
	grampositive Bakterien	Bacillus anthracis Clostridien	
	Aktinomyceten	Actinomyces hominis et bovis	

Danach umfaßt das Wirkungsspektrum von Bayrena gegenüber dem Penicillin G auch den Bereich gramnegativer Bakterien, und kann deshalb bei allen wesentlichen Infektionen als hoch wirksam gelten.

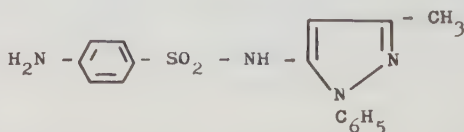
Beim R i n d fand SCHOLTAN (1961) ein geringeres Eiweißbindungsvermögen des Sulfametin als beim Menschen. Dies wurde auf die unterschiedliche Struktur und Aminosäurefrequenz des Rinderalbumins zurückgeführt. Außerdem werden weitere chemische und pharmakologische Eigenschaften des Sulfametin besprochen. Berichte über experimentelle und klinische Erfahrungen mit Bayrena bei Nutztieren liegen bisher in der Literatur nicht vor. Nur von KNOTT und Mitarbeitern (1961) werden speziell für das Rind als Indikationen angeführt:

Puerperalerkrankungen mikrobieller Genese mit Störungen des Allgemeinbefindens, akute Mastitiden, Endometritiden, Peritonitiden und traumatische Reticulitiden.

Vom Hersteller werden für das Rind eine Initialdosis von 30 mg/kg Kpgw. und eine in 24-stündigen Abständen zu verabreichende Erhaltungsdosis von 20 mg/kg Kpgw. empfohlen. Dies entspricht ungefähr der von BÜNGER und KOCH (1961) für den Menschen geforderten Dosierung.

2. Untersuchungen über Vesulong

Vesulong ist ein 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-2-phenyl-5-methyl-pyrazol (Sulfamethylphenylpyrazol oder Sulfamethylphenazol) mit der chemischen Struktur



und der Summenformel: C₁₆H₁₆O₂N₄S. Es ist eine weiße

kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 181 - 182°C. Die Lösung liegt zu 65% als K- und zu 35% als Na-Salz vor, ihr p_H -Wert beträgt 9,95.

Beim Pferd, Schwein und Schaf werden die Resorption sowie die lokale und systemische Verträglichkeit des Sulfamethylphenazol als gut bezeichnet (DE FRENNE, 1962; KÖRNER, 1962; ARBEITER, 1963; LÜDECKE, 1963). Auch beim Rind sind nach KRAATZ (1965) die lokale und systemische Verträglichkeit gut. Blut- und Harnwerte zeigten gegenüber den Ausgangswerten keine Verschiebungen, die auf die Sulfamethylphenazol-Applikation zurückzuführen waren. Blut- und Plasmakonzentration und Ausscheidung hatten wie beim Schaf (KÖRNER, 1962), beim Schwein (DE FRENNE, 1962) und beim Pferd (LÜDECKE, 1963) einen typischen Verlauf. Nach intravenöser Applikation war die höchste Sulfonamidkonzentration im Blut und Plasma bei der ersten Messung, eine Stunde nach der Injektion, erreicht, wobei sich die anfangs geringeren Plasmawerte nach 6 - 24 Stunden den Vollblutspiegeln annäherten oder diese teilweise überschritten. Die sehr hohen Initialblutspiegel (nach 75 mg/kg Kpgw. i.v. = 24,4 mg%) fielen zunächst verhältnismäßig schnell, im weiteren Verlauf jedoch wesentlich langsamer ab. Nach subcutaner oder oraler Verabreichung erreichten die Vollblut- nach 4 Stunden und die Plasmaspiegel nach 6 beziehungsweise 8 Stunden ihre Maximalwerte. Gegenüber der intravenösen Applikation war hier der Abfall von einem niedrigeren Höchst- auf einen höheren 24-Stunden-Wert langsamer und kontinuierlicher.

Das Wirkungsspektrum des Vesulong umfaßt nach den Angaben des Herstellers sämtliche wichtigen grampositiven und gramnegativen pathogenen Keime sowie Kokzidien. Als Indikationsgebiete werden angeführt:

Infektionskrankheiten des Verdauungstraktes und der Atmungsorgane, Septikämien, Peritonitiden, Mastitiden, Metritiden, Panaritien, Kokzidiose und Zungenaktinomykose.

Über gute Therapieerfolge mit Vesulong, vor allem bei fieberhaften Erkrankungen der Rinder und Kälber, abgesehen von akuten Mastitiden und der Kälberlähme, berichteten MÜLLING und Mitarbeiter (1965), wobei in den meisten Fällen Initialdosen von 75 mg/kg Kpgw. und Nachdosierungen von 50 - 75 mg/kg Kpgw. im 24-Stundenintervall ausreichten. Bei Schweinen waren Dosierungen zwischen 75 - 100 mg/kg Kpgw. erforderlich.

3. Bedeutung der Bestimmung von Sulfonamidkonzentrationen

Die therapeutisch ausreichende und bakteriostatische Wirkung eines Sulfonamids entspricht seiner Gewebskonzentration am Infektionsherd. Die direkte Messung dieser Sulfonamid-Gewebskonzentration ist im Experiment nur unter großen Schwierigkeiten und klinisch gar nicht möglich. Da die Gewebskonzentration in einem bestimmten Verhältnis zur Blutkonzentration steht (DOMAGK, 1958; SOHN, 1966), kann die leichter durchzuführende Bestimmung des Sulfonamidblutspiegels als Kriterium benützt werden.

Nachdem WELSH und Mitarbeiter (1946) beim Menschen für Sulfadiazin und Sulfathiazol eine Blutkonzentration von 5 mg% als therapeutisch wirksam festgelegt hatten, wurde dieser Wert in der Regel ebenfalls für die anderen Sulfonamide übernommen. Auch in der Veterinärmedizin wurden 5 mg% als therapeutische Minimalkonzentration im Blut verlangt und danach die erforderlichen Dosierungen festgelegt (SCHROEDER u. Mitarb., 1949; SCHEBITZ, 1953; STOWE u. SISODIA, 1963; ZELLER u. LÜDECKE, 1964). Zwar wird darauf hingewiesen, daß die Wirkungsstärke der einzelnen Sulfonamide verschieden ist (DOMAGK, 1942; FUST u. BÖHNI, 1959), doch wurde die sich daraus ergebende Möglichkeit, unterschiedlich hohe "therapeutische Blutspiegel" als erforderlich anzugeben, bisher nur wenig beachtet.

RIEDER und BOHNI (1963) sowie KNOTT und Mitarbeiter (1961) wiesen darauf hin, daß zur Erzielung des gleichen Schutzeffektes unterschiedliche Mengen der einzelnen Sulfonamide notwendig sind. Dies soll vorwiegend auf Unterschieden der spezifischen antibakteriellen Wirkung der jeweiligen Sulfonamide im tierischen Organismus beruhen, daneben von der Tierart, dem Erkrankungsstadium und der Reaktionslage des Individuums abhängig sein (MÜLLING u. Mitarb., 1965). Somit muß für jedes Sulfonamid und jede Tierart der therapeutische Blutspiegel getrennt bestimmt werden, wie dies von VOGEL (1962), REHM und RIEDER (1965) sowie MÜLLING und Mitarbeitern (1965) versucht wurde.

4. Intraabdominale Sulfonamid-Applikationen

a) Blutspiegelwerte

Intraperitoneal beim M e n s c h e n verabreichte Sulfonamide werden sehr schnell resorbiert (JACKSON u. COLLER, 1942). Nach intraabdominaler Applikation von 10 g steriler Marbadal-Lösung (Sulfatolamid) bestimmte THORWEST (1951) das freie Sulfonamid im Blut mit folgenden Werten:

1/2 Stunde = 4,5 mg%	6 Stunden = 3 mg%
1 Stunde = 8,0 mg%	12 Stunden = 1 mg%
2 Stunden = 12,6 mg%	nach 20 Stunden = weniger als 1 mg%

Zwar wurden in relativ kurzer Zeit hohe Blutspiegel erreicht, doch sanken diese so schnell ab, daß sie zur Prophylaxe und Therapie einer ascendierenden Entzündung nicht ausreichen konnten. Um genügend hohe Blutspiegel und therapeutische Erfolge zu erzielen, empfahlen MOHLENBRUCH (1948), THORWEST (1951) und MUTH (1951) eine zusätzliche parenterale Sulfonamidgabe.

Beim R i n d untersuchte WERNER-TUTSCHKU (1955) die Resorption und Ausscheidung von Prontosil (Sulfachrysoidin) nach

intraabdominaler Applikation in Pulverform, als Emulsion und in wässriger oder öligiger Lösung. Mit Hilfe der Lackmusmilchprobe nach DIERNHOFER und SCHERFEN stellte er fest, daß nur die wässrige Lösung in das Blut übergeht, wobei eine Ausscheidung über den Harn nur in den ersten Stunden erfolgte. BALE und UREN (1954) infundierten 114 mg/kg kpgw. Sulfisoxazol-Lösung in die Bauchhöhle und bestimmten den Gehalt an freiem Sulfonamid im Blut:

1 Stunde	=	1,0 mg%
5 Stunden	=	0,9 mg%
9 Stunden	=	0,2 mg%
13 Stunden	=	0,1 mg%
über 17 Stunden	=	weniger als 0,1 mg%

Die Differenz zum Gesamtblut errechneten sie mit $0,10 \pm 0,23$ mg%. Therapeutische Werte sind nach Ansicht der Untersucher nicht erreicht worden.

b) Therapeutische Erfahrungen

In der Prophylaxe und Therapie entzündlich-eitriger Prozesse im Unterbauch des Menschen, wie etwa bei Appendicitis, Adnexitis und nach Schnittentbindung mit infiziertem Uterusinhalt, haben intraabdominale Sulfonamid-Applikationen eine große Bedeutung erlangt. MUTH (1951) und WACHSMUTH (1952) berichteten von älteren Autoren, die vor dieser Anwendungsart wegen häufiger Gewebeerregungen, Nekrosen und Verwachsungen gewarnt hatten. Sie konnten jedoch, wie früher schon MOHLENBRUCH (1948), durch kritische Auswertung der Literatur nachweisen, daß diese Komplikationen in der Regel auf die Trägersubstanzen Talkum und Borsäure und den zu sehr im alkalischen Bereich liegenden p_H -Wert der verwendeten Sulfonamide zurückzuführen waren. Bei Vermeidung dieser Zubereitungsformen ist nach ihrer Ansicht vom chemotherapeutischen und pharmakologisch-toxikologischen Standpunkt die intraabdominale Sulfonamid-Applikation durchaus vertretbar.

Systematische Behandlungen mit intraabdominalen Sulfonamidgaben beim Menschen konnten nach den Untersuchungen von BREMER und LOWEN (1947) die Letalität der perforativen Appendicitis von 19,4% auf 3,6% senken, wobei eine schnelle Entfieberung ohne intermittierende Temperaturkurve und ein baldiges Zurückgehen der lokalen Erscheinungen erreicht wurde. Anhand umfangreicher Statistiken konnten KUHLMANN und SCHLEINZER (1949) sowie ALBERS (1955) zeigen, daß durch die intraabdominale Anwendung von Marbadal (Sulfatolamid) oder Mesudin (Mafenid) in täglichen Dosen von 10 g die Peritonitismortalität von 34,9% in den Jahren 1928 - 1943 auf 12,9% in den folgenden Jahren gesenkt werden konnte. Bei infizierten und infektionsgefährdeten Kaiserschnitten hatte DOLFF (1952) durch die Verabreichung von 5 g Supronal (Sulfamerazin/Sulfatolamid) und 5 - 10 g Marbadal (Sulfatolamid) in physiologischer Kochsalzlösung in das Wundgebiet und die freie Bauchhöhle bei 250 Patienten in vier Jahren keinen Todesfall mehr. Auch bei längerer Marbadal-Applikation in die Bauchhöhle war nach BRUNNER (1953) die Verträglichkeit gut.

Wie beim Menschen ist auch bei den H a u s t i e r e n bei entzündlichen Prozessen jeder Genese in der Bauchhöhle die intraabdominale Sulfonamid-Applikation angezeigt. Unter Beachtung der in der Humanmedizin an intraabdominal zu verabreichende Sulfonamide gestellten Forderungen werden diese vom Peritoneum der Tiere ebenfalls rasch und reaktionslos resorbiert (BOLLE, 1952).

So konnten SILETZYI (1947), FRANCIS (1949), AEHNELT (1949, 1950), BALE und UREN (1954), FLORESTANO und Mitarbeiter (1953) sowie WERNER-TUTSCHKU (1955) bei Pferden, Rindern und Schweinen über gute therapeutische und prophylaktische Erfolge nach intraabdominaler Applikation von Sulfisoxazol, Sulfapyrazin, Sulfamethazin, Sulfamerazin und Diaminodiphenylsulfon berichten.

5. Intrauterine Sulfonamid-Applikationen

a) Blutspiegelwerte

Beim M e n s c h e n führte die intrauterine Applikation von Lucosil-Puder (= 4 g 2-Sulfamido-5-methyl-1,3,4-thio-diazol) im Blut nach 4 Stunden mit 5,2 mg% Gesamtsulfonamid zum Maximalwert, davor und danach schwankten die Werte zwischen 2 und 4 mg% und betrugen nach 10 Stunden weniger als 2 mg% oder das Sulfonamid war nicht mehr nachweisbar. Die Harnwerte waren gering (HANSEN, 1946). Nach 2,5 g Marbadal (Badional und Marfanil zu gleichen Teilen), intrauterin verabreicht, gab DIECKMANN (1947) folgende Blutwerte an: 1 Std. = 5 mg%, 5 Std. = 12 mg%, 7 Std. = 12 mg%, 11 Std. = 6 mg% und 24 Std. = 2 mg%. AUGUSTIN (1952) fand dagegen bei 45 Patienten mit maximaler intrauteriner Applikation von 3,75 g Marbadal nur den Badional (Sulfathiocarbamid)-Bestandteil in einer Höhe von 1 mg%. HELLMANN (1948) und EICKMEYER (1950) wiesen direkt nach intrauteriner Applikation von Marfanil-Prontalbin-Styli (= 4 g Marfenid-Sulfanilamid) beziehungsweise Marbadal-Styli (= 3,75 g Sulfatolamid) in der Uteruswand Konzentrationen von 200 - 800 beziehungsweise 800 - 1000 mg% nach.

Angeregt durch die Beobachtung, daß beim R i n d intrauterin appliziertes Sulfonamid 24 Stunden nach der Instillation noch im Uterus nachweisbar, nach 48 Stunden jedoch ohne Vaginalausfluß verschwunden ist, untersuchten BIRSCHWAL und Mitarbeiter (1955) die Resorptionsfähigkeit der Gebärmutter für Sulfonamide. Sie applizierten vier Jersey-Kühen (zur Versuchszeit vierjährig, nichttragend, nichtlaktierend und nichttrindernd) intrauterin 250 ml einer 25%igen Na-Sulfamethazin-Lösung.

Die Werte an freiem Sulfonamid im Blut betrugen:

	1 Std.	2 Std.	6 Std.	12 Std.	24 Std.
Rind 1	19	23	18	10	2 mg%
Rind 2	17	16	16	10	3 mg%
Rind 3	14	15	11	7	2 mg%
Rind 4	8	7	5	2	1 mg%

Die Tiere 1 - 3 zeigten annähernd gleich hohe Blutkonzentrationen wie nach einer intravenösen Applikation. Das vierte Rind wies bedeutend geringere Werte auf; vermutlich wurde ein Teil des Sulfamethazin in die Vagina zurückgepreßt. Bei allen Tieren erzeugte die verabreichte Flüssigkeitsmenge kurzzeitig Pressen, unruhiges Umhertrippeln und Futterverweigerung. BU (1958) infundierte drei Färsen während der Brunst (I) und 13 Tage danach (II) 30 ml einer 33¹/₃%igen Sulfadimidin-Lösung in den Uterus. Folgende Durchschnittswerte an Gesamtsulfonamid im Blut wurden bestimmt:

	1 Std.	2 Std.	4 Std.	6 Std.	10 Std.
Gruppe I	2,78	2,15	1,47	1,29	0,69 mg%
Gruppe II	5,56	5,06	3,80	3,07	1,57 mg%

Die geringeren Werte der Gruppe I werden mit dem Abfließen eines Teiles der Lösung durch den während der Brunst weit offenen Cervicalkanal erklärt, während in der Gruppe II die Lösung offensichtlich bis zur vollständigen Resorption im Uterus verblieb. Alle Tiere vertrugen die Injektion ohne Störungen des Allgemeinbefindens

b) Therapeutische Erfahrungen

Seit GÜNTHER (1830) ist in der Veterinärmedizin und seit SEMMELWEISS (1847) in der Humanmedizin die besondere Aufmerksamkeit der Geburtshelfer darauf gerichtet, die häufig nicht vermeidbaren Schwächen der Geburtshygiene durch prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen mit antiseptischen Mitteln zu mindern oder auszugleichen. Sulfonamide und Antibiotica haben hier neue und erfolgreiche Möglichkeiten erschlossen.

Beim M e n s c h e n konnten FERNANDEZ-RUIZ (1941), HERNUSS (1941) und BLASER (1950) mit oralen und parenteralen Sulfonamidgaben puerperale Intoxikationen therapeutisch gut beherrschen. Die ersten Versuche einer lokalen Behandlung fielen jedoch wegen auftretender Entzündungen und Fremdkörper-Granulome im Bereich des Endometriums wenig erfolgversprechend aus (HANSEN, 1946; AUGUSTIN, 1952). EICKMEYER berichtete 1950 von teils febrilen, teils afebrilen pelveoperitonitischen und adnexitischen Reizzuständen, die durch intrauterine Stauungserscheinungen nach Applikation von 3 Marbadal-Styli (= 3,75 g Sulfatolamid) hervorgerufen wurden. DOLFF (1952) sowie ASHÖLTER und HOLLSTEIN (1953) sahen die Ursache dieser Nebenwirkungen im Talkum-Zusatz der verwendeten Sulfonamid-Puder und -Stifte.

Es werden jedoch auch komplikationslose und erfolgreiche Sulfonamid-Lokalbehandlungen gynäkologischer Erkrankungen beschrieben. JACOBY und BOBKER (1952) berichten über eine schnelle und komplikationslose Heilung von 110 elektrokauterisierten Cervicitiden mit verschiedenen Sulfathiourea-Präparaten. Nur in zwei Fällen entwickelten sich leichte Rötungen und Labienödeme, die jedoch nach Aussetzen der Behandlung rasch zurückgingen. DOLFF (1952) gab nach Abort-ausräumung bis zu 5 g Supronal (50% Sulfamerazin und 50% Sulfatolamid) intrauterin, konnte in 4 Jahren bei 3600 Patienten Todesfälle vermeiden und empfahl die lokale Sulfon-

amidapplikation bei infektionsgefährdeten Frauen nach intrauterinen Eingriffen im Puerperium als sehr wirkungsvolle Therapie. Eventuell auftretende Sulfonamidüberempfindlichkeit, wie Kopfschmerzen und leichtes Unwohlsein, von BRANSCOMB (1952) nach 36-tägiger Behandlung mit 10%igem Sulfathiazol-Gelee allerdings bei nur 0,5% der Patienten festgestellt, werden als meist schnell vorübergehende Nebenwirkungen von geringer Bedeutung erachtet.

In der Veterinärmedizin können beträchtliche Schäden, die durch puerperale bakterielle Intoxikationen und Infektionen nach infektiösen Aborten, verschleppten Geburten, Schwerk Geburten, Embryotomien, Zurückhalten der Nachgeburt, Uterusvorfällen und anderen Ereignissen entstehen, mit Hilfe sofortiger prophylaktischer lokaler oder parenteraler Sulfonamid-Behandlungen weitgehend eingeschränkt werden. Nach lokaler Behandlung mit Marfanil-Prontalbin (Marfenid-Sulfanilamid) beziehungsweise Formo-Cibazol (Formosulfathiazol)-Einschwemmung, 50 - 100 g Substanz in 100 - 150 ml aqua dest. gelöst, war bei 81,3% der Patienten ein normaler Puerperiumsverlauf, bei 15,2% ein verzögertes Puerperium zu beobachten und es traten nur noch 3,5% Verluste durch Krank- und Notschlachtungen ein (GOTZE, 1953). Ähnlich gute Therapie-Erfolge beschrieben LOSCH (1950) mit Baludon (100 g Diaminodiphenylsulfon-Derivat) und DUKER (1954) mit Sulfuton-Styli (p-Aminobenzol-sulfonamido-pyrimidin) und Marfanil-Prontalbin.

Neben akuten Puerperalerkrankungen, die unter anderem mit gestörtem Allgemeinbefinden, Milchleistungsabfall und Gewichtsverlust einhergehen, kann eine chronische Endometritis durch die bestehende Sterilität ebenfalls zu erheblichen wirtschaftlichen Schäden führen. Hier sind nach SIEDE (1951) mit Marfanil-Prontalbin (100 - 150 g Puder in 300 - 500 ml abgekochtem Wasser gelöst) sowie nach SAMAL und LEBDUSKA (1964) mit Formosulfazetamid-Zäpfchen (= 1 g Substanz) gute therapeutische Erfolge zu beobachten.

Leichte Endometritiden behandelte BAUMGARTNER (1962) mit 5 ml Pallidin (Sulfaperin) in einer Verdünnung 1:20. Nach 8 - 10 Tagen war die Entzündung abgeheilt und 65,5% der Tiere wurden nach der folgenden Besamung tragend. Nach zweimaliger Behandlung schwerer bis mittlerer Endometritiden im Abstand von 8 Tagen nahmen 48,5% der Patienten in der zweiten Brunst ebenfalls auf, nur bei 7,4% konnte eine Heilung nicht erzielt werden.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Versuchsmaterial

Für die Versuche standen 48 klinisch gesunde schwarzbunte Niederungsrinder zur Verfügung. Das Gewicht betrug zwischen 395 und 740 kg, das Alter zwischen 2 und 12 Jahren, die Milchleistung lag bei 5 - 29 Liter, ein Teil der Tiere stand trocken. Alle Tiere waren mindestens 5 Tage vor und bis 5 Tage nach den Versuchen in der Klinik eingestellt und wurden täglich auf ihr Allgemeinbefinden untersucht. 24 der Rinder hatten 3 Tage vor Versuchsbeginn gekalbt. Die Nachgeburt war im physiologischen Zeitraum abgegangen.

Die beiden zu prüfenden Sulfonamide wurden in 20%iger Injektionslösung angewendet und vor der Applikation auf Körpertemperatur erwärmt.

2. Versuchsausführung

a) Applikation

Die i n t r a a b d o m i n a l e Injektion wurde in der rechten Hungergrube durchgeführt. Nach Rasieren und Desinfektion wurde eine 6,5 cm lange Recordkanüle mit 1,5 mm Durchmesser bis zum Konus eingestochen. Leichtes Drehen und Zurückziehen der Kanüle, wobei sich die Bauchwand mitbewegte, sicherte den Sitz der Kanüle in der freien Bauchhöhle. Ohne Reaktion und Widerstand des Tieres wurden so bis 240 ml Lösung appliziert.

Bei der i n t r a u t e r i n e n Applikation wurde unter größtmöglicher Beachtung von Asepsis und Antisepsis eine gebräuchliche Seminette mit angeschlossenem PVC-Schlauch unter Handschutz durch die Cervix geführt. Die zu injizierende Lösung ließ sich ohne Widerstand in die noch nicht völlig

retrahierte und über das knöchernde Becken in die Bauchhöhle herabhängende Gebärmutter infundieren.

b) Entnahme der Blutproben

Zur Bestimmung der Sulfonamide im Blut wurden 1, 6, 12 und 24 Stunden nach der Applikation Blutproben aus der Vena jugularis entnommen. 10,0 ml Blut wurden in ein Zentrifugenglas, in dem zur Verhinderung der Blutgerinnung 0,3 ml einer 5%igen Kaliumoxalatlösung eingetrocknet waren, pipettiert.

c) Untersuchung der Blutproben

Die Bestimmung des freien Sulfonamid in Vollblut und Plasma erfolgte nach der Methode von BRATTON und MARSHALL (1939) in der Modifikation von RIEDER (1959).

Das wesentliche Prinzip besteht in der Umwandlung der Sulfonamide in die entsprechende Diazo-Verbindung durch Behandlung mit Natriumnitrit und Salzsäure. Die Diazo-Verbindung wird durch Zugabe des Kupplungsreagens α -Naphthylaethylen-diamin-dihydrochlorid in einen Farbstoff überführt, dessen Konzentration photometrisch gemessen werden kann.

Die Reaktion zur Diazo-Verbindung gelingt auch mit anderen Substanzen, die, wie die verwendeten Sulfonamidderivate, eine freie aromatische Amino- oder aromatische Hydroxylgruppe aufweisen, doch kommen diese, wie zahlreiche an der Klinik durchgeführte Leerwert-Bestimmungen zeigten, nur in so geringer Menge in den normalen Bestandteilen des Körpers vor, daß sie beim Rind zu vernachlässigen sind.

Eine ausführliche Beschreibung der Arbeitsvorschrift und der erforderlichen Reagenzien gibt KRAATZ (1965).

Für die in dieser Arbeit durchgeführten photometrischen Untersuchungen stand ein Spektralphotometer PM QII der Firma ZEISS zur Verfügung. Die Extinktionen der hergestellten Farblösungen wurden in Küvetten aus Spezialglas OS mit einer Schichtdicke von 1 cm bei einer Wellenlänge von 540 $m\mu$, einer Spaltbreite von 0,01 mm und einer Bandbreite von 0,48 $m\mu$ gemessen. Als Bezugslösung zur Einstellung des Wertes für 100%ige Durchlässigkeit diente aqua bidestillata.

d) Berechnung der Ergebnisse

Um die beim Photometrieren erhaltenen Extinktionen "E" in die gesuchte Sulfonamidkonzentration "C" umzurechnen, benötigt man eine Eichkurve oder eine dieser entsprechenden Tabelle. RIEDER (1959) gab eine genaue Anleitung zur Eichkurvendarstellung: 50 mg des verwendeten Sulfonamids werden in 1,0 ml einer 1-normalen NaOH gelöst und danach mit Phosphatpuffer nach SOERENSEN zu einer 50 mg%igen Lösung gemischt. Hiervon werden Verdünnungen von 0,05 bis 1 mg% hergestellt und wie Blut und Plasma weiterbehandelt. Nach Auftragen der bekannten Konzentrationen auf der Ordinate und der entsprechenden Extinktionen auf der Abszisse, wurden die Punkte miteinander zur Eichkurve für Sulfametin (Abb. 1) und Sulfamethylphenazol (Abb. 2) verbunden.

Nach der Formel $C = E \cdot F$ können alle Konzentrationen "C", deren zugehörige Extinktionswerte auf dem geraden Abschnitt der Eichkurve liegen, berechnet werden. Hierbei stellt " $F = K \cdot D$ " einen Umrechnungsfaktor dar, der den mittleren Extinktionskoeffizienten "K", wie auch den Verdünnungsfaktor "D" des Untersuchungsmaterials berücksichtigt. Der Extinktionskoeffizient berechnet sich aus

$$K = \frac{C_1 + C_2 + \dots + C_n}{E_1 + E_2 + \dots + E_n}, \text{ wobei } "C_n" \text{ die bekannten Konzentra-}$$

tionen der Eichlösungen und "E" die dazugehörigen Extinktionswerte darstellen. Der Verdünnungsfaktor beträgt für Blut und Plasma bei der erwähnten Untersuchungsmethode "D = 25".

Nach diesen Berechnungen ergaben sich

F (Sulfametin) zu 26,6

F (Sulfamethylphenazol) zu 49,8

In den Tabellen wurden die Mittelwerte aus $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$ und

die Standardabweichung aus $s = \pm \sqrt{\frac{1}{n-1} \left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n} \right)}$

berechnet.

e) Versuchsanordnung

Im Rahmen der zu untersuchenden Applikationsarten wurden für jedes Präparat zwei Gruppen gebildet:

Gruppe 1

(Versuch 1 - 12) Bayrena 30 mg/kg Kpgw. intraabdominal

Gruppe 2

(Versuch 13 - 24) Bayrena 30 mg/kg kpgw. intrauterin

Gruppe 3

(Versuch 25 - 36) Vesulong 75 mg/kg Kpgw. intraabdominal

Gruppe 4

(Versuch 37 - 48) Vesulong 75 mg/kg Kpgw. intrauterin

Die in den Tabellen und graphischen Darstellungen verwendeten Abkürzungen haben folgende Bedeutung:

Abb.	Abbildung
App.	Appetit
Atmg.	Atemfrequenz
i.abd.	intraabdominal
i.ut.	intrauterin
kr	kräftig
Milchlstg.	durchschnittliche Milchleistung ein Tag vor bis zwei Tage nach dem Versuch
mkr	mittelkräftig
n.d.Appl.	nach der Applikation
PK	Pansenkontraktionen
Pl.	Plasma
sch	schwach
Std.	Stunde
Temp.	Körperinnentemperatur
v.d.Appl.	vor der Applikation

In den Abbildungen 3 - 50:

_____	Verlauf der Sulfonamidspiegel im Blut
-----	Verlauf der Sulfonamidspiegel im Plasma

3. Versuchsergebnisse

G r u p p e 1

V E R S U C H 1

Alter : 10 Jahre
 Milchlstg.: steht trocken
 Gewicht : 720 kg
 Dosis : 108,0 ml Bayrena intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,6	38,4	38,3	38,5
Puls (1')	80	96	68	72
Atmg. (1')	36	32	40	38
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	--	2 mkr		--

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	0,57	0,42
6	1,82	1,85
12	2,52	2,87
24	2,74	3,23

Graphische Darstellung siehe Abb. 3

VERSUCH 2

Alter : 5 Jahre
 Milchlstg.: 11,5 l
 Gewicht : 395 kg
 Dosis : 59,25 ml Bayrena intraabdominal

Klinische Befunde

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,6	38,6	38,7	38,5
Puls (1')	60	88	84	88
Atmg. (1')	40	44	42	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2mkr	3mkr	2mkr	3mkr

Sulfonamidspiegel

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	0,95	0,83
6	1,38	1,23
12	0,79	0,74
24	0,52	0,41

Graphische Darstellung siehe Abb. 4

V E R S U C H 3

Alter : 4 Jahre
 Milchlstg.: 13 l
 Gewicht : 454 kg
 Dosis : 68,1 ml Bayrena intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,5	39,4	38,9	39,0
Puls (1')	64	76	80	92
Atmg. (1')	40	36	76	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2mkr	2sch	3mkr	2mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	0,80	0,69
6	1,97	2,17
12	2,12	2,45
24	2,04	2,24

Graphische Darstellung siehe Abb. 5

V E R S U C H 4

Alter : 5 Jahre
 Milchlstg.: 17 l
 Gewicht : 505 kg
 Dosis : 75,75 ml Bayrena intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,6	38,5	38,7	38,5
Puls (1')	84	80	84	84
Atmg. (1')	--	40		--
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	--	3mkr		--

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	0,64	0,64
6	1,88	2,28
24	1,67	1,83

Graphische Darstellung siehe Abb. 6

V E R S U C H 5

Alter : 3 Jahre
 Milchlstg.: steht trocken
 Gewicht : 472 kg
 Dosis : 70,8 ml Bayrena intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,7	39,1	38,7	38,8
Puls (1')	78	72	68	70
Atmg. (1')	24	24	32	24
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK. (2')	2sch	3mkr	2mkr	2sch

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,09	1,07
6	1,74	1,95
12	1,21	1,30
24	0,52	0,49

Graphische Darstellung siehe Abb. 7

V E R S U C H 6

Alter : 4 Jahre
 Milchlstg.: 12 l
 Gewicht : 509 kg
 Dosis : 76,35 ml Bayrena intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	39,3	38,4	38,1	38,2
Puls (1')	72	84	88	88
Atmg. (1')	40	32	32	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2mkr	3 kr	3 kr	2mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	0,87	1,01
6	2,60	3,03
12	3,02	3,50
24	2,50	2,94

Graphische Darstellung siehe Abb. 8

V E R S U C H 7

Alter : 6 Jahre
 Milchlstg.: 23 l
 Gewicht : 602 kg
 Dosis : 85,30 ml Bayrena intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,6	38,7	38,8	38,7
Puls (1')	76	80	76	80
Atmg. (1')	44	40	60	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2sch	2 Kr	3 kr	4mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	0,74	0,58
6	2,41	2,69
12	2,69	3,01
24	2,29	2,52

Graphische Darstellung siehe Abb. 9

V E R S U C H 8

Alter : 2 Jahre
 Milchlstg.: 5 l
 Gewicht : 542 kg
 Dosis : 81,3 ml Bayrena intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6	12	24	48	72
			Stunden nach der Appl.			
Temp. (°C)	38,4	38,6	38,5	38,4	38,4	38,5
Puls (1')	64	68	80	76	68	72
Atmg. (1')	32	36	40	36	36	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt				-----
App.	gut	--	gut	gut	gut	gut
PK (2')	3 kr	1sch	2sch	2mkr	2mkr	3 kr

Anmerkungen

Da es sich hier um ein Tier handelte, das ohnehin verwer-
 tet werden sollte, konnte 72 Stunden nach der intraabdo-
 minalen Applikation der pathologisch-anatomische Befund
 in der Bauchhöhle erhoben werden. In einem Bezirk von
 15 cm Durchmesser um die Injektionsstelle war das Peri-
 toneum verstärkt durchblutet und geringgradig mit Fibrin
 belegt. Verklebungen im Bauchraum waren nicht feststellbar.

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,09	0,97
6	3,22	3,26
12	3,52	4,40
24	3,10	3,63

Graphische Darstellung siehe Abb. 10

V E R S U C H 9

Alter : 4 Jahre
 Milchlstg.: 14,5 l
 Gewicht : 455 kg
 Dosis : 68,25 ml Bayrena intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,8	38,7	38,4	39,0
Puls (1')	84	64	64	78
Atmg. (1')	36	33	44	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2mkr	3mkr	1mkr	3sch

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,38	1,41
6	2,93	3,68
12	2,98	3,72
24	1,76	2,01

Graphische Darstellung siehe Abb. 11

V E R S U C H 10

Alter : 10 Jahre
 Milchlstg.: 11 l
 Gewicht : 549 kg
 Dosis : 82,35 ml Bayrena intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,8	39,1	38,5	38,5
Puls (1')	65	88	80	64
Atmg. (1')	30	30	52	32
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	4 kr	1 kr	2 kr	2mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	0,95	0,94
6	2,78	2,73
12	2,73	3,26
24	2,31	2,57

Graphische Darstellung siehe Abb. 12

V E R S U C H 11

Alter : 8 Jahre
 Milchlstg.: 22 1
 Gewicht : 633 kg
 Dosis : 94,95 ml Bayrena intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,8	38,4	38,6	38,4
Puls (1')	80	80	80	80
Atmg. (1')	32	40	36	30
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3mkr	3mkr	3mkr	3mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,10	1,05
6	3,21	3,47
12	3,27	3,66
24	2,17	2,41

Graphische Darstellung siehe Abb. 13

V E R S U C H 12

Alter : 4 Jahre
 Milchlstg.: 10 l
 Gewicht : 425 kg
 Dosis : 63,75 ml Bayrena intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,8	38,2	38,2	38,3
Puls (1')	84	84	84	84
Atmg. (1')	24	36	32	26
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3mkr	3mkr	3mkr	3mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,19	1,27
6	3,15	2,93
12	2,73	2,89
24	2,07	2,12

Graphische Darstellung siehe Abb. 14

Ergebnisse der Gruppe 1

Nach i n t r a a b d o m i n a l e r Applikation von 30 mg/kg Kpgw. Bayrena fanden sich bei den klinischen Untersuchungen keine Krankheitserscheinungen. Im Allgemeinbefinden zeigten sich bei den Versuchstieren dieser Gruppe keine Störungen.

Die Sulfametin-Konzentration im Blut stieg von 0,57 bis 1,38 mg% bei der ersten auf Werte zwischen 1,38 bis 3,22 mg% bei der zweiten Messung an, im Mittel um etwa das Zweieinhalbfache. Außer bei den Versuchstieren 2, 5, 10 und 12 wurde bei den durchgeführten Bestimmungszeiten das Maximum nicht nach 6, sondern erst nach 12 beziehungsweise 24 Stunden (Versuchstier 1) gemessen. Es betrug im Höchstfall 3,52 mg% (Versuchstier 8). Bis zur letzten Messung, 24 Stunden nach der Injektion, fielen alle Werte auffallend l a n g s a m, im Mittel nur um 21%, ab.

Die Plasma-Konzentrationen unterschieden sich nur sehr wenig von den Blutwerten. Bei der ersten Messung waren sie im Mittel noch geringer, danach überschritten sie diese um wenige Zehntel mg%.

In Blut und Plasma ergaben sich nach intraabdominaler Applikation von 30 mg/kg Kpgw. Bayrena folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

Zeit (Std.)	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	0,95 $\pm$ 0,24	0,90 $\pm$ 0,28
6	2,42 $\pm$ 0,65	2,60 $\pm$ 0,73
12	2,51 $\pm$ 0,83	2,89 $\pm$ 1,06
24	1,97 $\pm$ 0,79	2,20 $\pm$ 0,96

Graphische Darstellung siehe Abb. 51

G r u p p e 2

V E R S U C H 13

Alter : 5 Jahre
 Milchletg.: 20 l
 Gewicht : 612 kg
 Dosis : 92,0 ml Bayrena intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,6	38,8	38,8	38,8
Puls (1')	76	88	92	104
Atmg. (1')	24	24	36	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2mkr	2mkr	2mkr	2mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	2,15	2,49
6	2,99	3,68
12	2,44	2,65
24	1,30	1,22

Graphische Darstellung siehe Abb. 15

VERSUCH 14

Alter : 8 Jahre
 Milchstg.: 26 l
 Gewicht : 484 kg
 Dosis : 73,0 ml Bayrena intrauterin

Klinische Befunde

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach	24 der Appl.
Temp. (°C)	39,6	39,0	38,9	38,8
Puls (1')	86	84	84	72
Atmg. (1')	30	40	44	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	lsch	2mkr	3mkr	2 kr

Sulfonamidspiegel

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,01	0,87
6	2,41	3,15
12	2,81	3,23
24	2,15	2,20

Graphische Darstellung siehe Abb. 16

V E R S U C H 15

Alter : 12 Jahre
 Milchlstg.: 10 l
 Gewicht : 711 kg
 Dosis : 107,0 ml Bayrena intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der Appl.	24
Temp. (°C)	38,7	38,4	38,6	38,6
Puls (1')	76	76	76	76
Atmg. (1')	32	32	32	32
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2mkr	2mkr	2mkr	2mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,93	2,12
6	2,12	1,93
12	2,18	2,36
24	1,76	1,93

Graphische Darstellung siehe Abb. 17

V E R S U C H 16

Alter : 7 Jahre
 Milchlstg.: 10 l
 Gewicht : 545 kg
 Dosis : 82,0 ml Bayrena intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der Appl.	24
Temp. (°C)	38,7	38,3	38,5	38,7
Puls (1')	76	80	80	76
Atmg. (1')	32	32	32	32
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2mkr	2mkr	2mkr	2mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,48	1,70
6	4,78	5,71
12	4,20	4,21
24	2,14	2,41

Graphische Darstellung siehe Abb. 18

V E R S U C H 17

Alter : 5 Jahre
 Milchlstg.: 26 l
 Gewicht : 648 kg
 Dosis : 97,2 ml Bayrena intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,0	39,2	39,0	38,4
Puls (1')	72	96	92	80
Atmg. (1')	28	36	36	32
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2 kr	2 kr	2 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,77	1,76
6	4,80	5,43
12	3,78	4,42
24	3,14	3,95

Graphische Darstellung siehe Abb. 19

VERSUCH 18

Alter : 6 Jahre
 Milchlstg.: 20 l
 Gewicht : 612 kg
 Dosis : 91,3 ml Bayrena intrauterin

Klinische Befunde

	vor d. App.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	39,0	38,9	38,8	38,9
Puls (1')	76	96	92	76
Atmg. (1')	32	44	40	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2mkr	1sch	1mkr	2mkr

Sulfonamidspiegel

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,46	1,58
6	4,27	4,92
12	3,43	3,84
24	2,42	2,53

Graphische Darstellung siehe Abb. 20

V E R S U C H 19

Alter : 7 Jahre
 Milchlstg.: 15 l
 Gewicht : 604 kg
 Dosis : 90,6 ml Bayrena intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,2	38,4	38,3	38,2
Puls (1')	88	84	76	76
Atmg. (1')	28	28	28	28
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3mkr	3mkr	3mkr	3mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,03	0,99
6	6,27	7,11
12	3,79	4,44
24	1,91	1,68

Graphische Darstellung siehe Abb. 21

V E R S U C H 20

Alter : 7 Jahre
 Milchlstg.: 23 l
 Gewicht : 650 kg
 Dosis : 98, 0 ml Bayrena intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,1	38,2	38,6	38,7
Puls (1')	80	76	72	76
Atmg. (1')	34	40	40	48
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3 kr	3 kr	3 kr	3 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	4,13	4,74
6	4,69	5,65
12	3,15	3,58
24	1,43	1,67

Graphische Darstellung siehe Abb. 22

V E R S U C H 21

Alter : 4 Jahre
 Milchlstg.: 5 1
 Gewicht : 522 kg
 Dosis : 78,3 ml Bayrena intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,2	38,9	38,4	38,4
Puls (1')	68	84	80	78
Atmg. (1')	60	36	32	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	lmkr	3mkr	2 kr	lmkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n. d. Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	2,19	2,23
6	4,40	5,56
12	3,71	3,82
24	1,72	1,86

Graphische Darstellung siehe Abb. 23

V E R S U C H 22

Alter : 6 Jahre
 Milchlstg.: 22 1
 Gewicht : 661 kg
 Dosis : 99,15 ml Bayrena intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. App.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,3	38,7	38,6	38,8
Puls (1')	76	84	80	76
Atmg. (1')	40	40	40	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2mkr	2mkr	2mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	0,82	0,75
6	2,93	3,22
12	2,81	3,10
24	1,63	1,79

Graphische Darstellung siehe Abb. 24

V E R S U C H 23

Alter : 9 Jahre
 Milchlstg.: 12 l
 Gewicht : 564 kg
 Dosis : 84,60 ml Bayrena intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	39,3	38,2	38,4	38,6
Puls (1')	84	76	80	76
Atmg. (1')	40	36	40	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2sch	3 kr	3 kr	3mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,26	1,29
6	5,58	7,02
12	4,33	5,03
24	2,01	2,32

Graphische Darstellung siehe Abb. 25

V E R S U C H 24

Alter : 4 Jahre
 Milchstg.: 14 l
 Gewicht : 740 kg
 Dosis : 111,0 ml Bayrena intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	39,1	38,8	38,9	38,7
Puls (1')	96	76	80	96
Atmg. (1')	40	32	40	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3mkr	3mkr	3mkr	3mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	3,07	3,13
6	4,68	5,07
12	4,16	4,82
24	2,78	3,15

Graphische Darstellung siehe Abb. 26

Ergebnisse der Gruppe 2

Die Cervix konnte zur i n t r a u t e r i n e n Applikation mit der Seminette leicht passiert werden. Die Verträglichkeit von 30 mg/kg Kpgw. Bayrena war bei ungestörtem Allgemeinbefinden gut. Alle klinischen Befunde lagen im physiologischen Bereich.

Die Blut- beziehungsweise Plasmaspiegel an nicht acetyliertem Sulfametin erreichten bei den Versuchstieren 14 und 15 bei der 12-Stunden-, bei allen übrigen Tieren schon bei der 6-Stunden-Messung ihren Höchstwert, wobei bei Rind 19 Extremwerte von 6,27 beziehungsweise 7,11 mg% vorlagen. Bis zu 24 Stunden nach der Applikation fiel der Sulfonamidspiegel nur sehr l a n g s a m, im Mittel um etwa 50%, auf die Extremwerte von 2,78 beziehungsweise 3,15 mg% und 1,30 beziehungsweise 1,22 mg% ab.

Die Sulfametin-Konzentrationen im Plasma lagen im Mittel immer höher als die im Blut gemessenen. Der maximale Unterschied bei den Einzelwerten betrug dabei 1,44 mg% (Versuchstier 23).

In Blut und Plasma ergaben sich nach intrauteriner Applikation von 30 mg/kg Kpgw. Bayrena für alle Tiere folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

Zeit (Std.)	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	1,86 $\pm$ 0,95	1,97 $\pm$ 1,12
6	4,16 $\pm$ 1,27	4,87 $\pm$ 1,58
12	3,39 $\pm$ 0,72	3,79 $\pm$ 1,95
24	2,01 $\pm$ 0,63	2,22 $\pm$ 1,49

Graphische Darstellung siehe Abb. 51

G r u p p e 2

V E R S U C H 25

Alter : 8 Jahre
 Milchlstg.: 9 l
 Gewicht : 582 kg
 Dosis : 218 ml Vesulong intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,3	38,9	39,4	39,1
Puls (1')	84	76	80	80
Atmg. (1')	32	32	44	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3mkr	3 kr	2 kr	2mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n. d. Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	9,16	9,41
6	15,59	12,05
12	9,16	7,87
24	2,94	3,39

Graphische Darstellung siehe Abb. 27

V E R S U C H 26

Alter : 5 Jahre
 Milchlstg.: 17,5 l
 Gewicht : 460 kg
 Dosis : 172,5 ml Vesulong intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,4	38,2	38,1	38,7
Puls (1')	72	76	72	76
Atmg. (1')	28	28	28	28
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3 kr	2mkr	3mkr	3 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	3,29	3,54
6	10,01	9,81
12	10,31	10,66
24	8,86	9,06

Graphische Darstellung siehe Abb. 28

V E R S U C H 27

Alter : 6 Jahre
 Milchlstg.: 11 l
 Gewicht : 461 kg
 Dosis : 173,0 ml Vesulong intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. App.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,8	38,7	38,8	38,9
Puls (1')	72	80	108	92
Atmg. (1')	28	28	28	28
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3mkr	3mkr	3mkr	3mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	4,78	4,98
6	8,91	9,21
12	7,72	7,87
24	5,78	5,98

Graphische Darstellung siehe Abb. 29

V E R S U C H 28

Alter : 10 Jahre
 Milchlstg.: 13 l
 Gewicht : 510 kg
 Dosis : 191,0 ml Vesulong intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. App.	6 Stunden	12 nach der Appl.	24
Temp. (°C)	37,7	38,4	38,6	38,5
Puls (1')	80	80	80	80
Atmg. (1')	36	32	32	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3 kr	2 kr	2 kr	2sch

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.App.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	6,80	6,35
6	2,99	3,01
12	2,19	1,87
24	0,87	0,77

Graphische Darstellung siehe Abb. 30

VERSUCH 29

Alter : 5 Jahre
 Milchlstg.: 9 l
 Gewicht : 575 kg
 Dosis : 216,0 ml Vesulong intraabdominal

Klinische Befunde

	vor d. App.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,4	38,6	38,4	38,1
Puls (1')	64	77	68	76
Atmg. (1')	64	40	32	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2mkr	2mkr	2 kr	2sch

Sulfonamidspiegel

Std. n. d. Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	3,54	3,41
6	8,59	7,39
12	9,14	8,44
24	7,35	7,00

Graphische Darstellung siehe Abb. 31

V E R S U C H 30

Alter : 3,5 Jahre
 Milchlstg.: 10 l
 Gewicht : 535 kg
 Dosis : 202,0 ml Vesulong intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,7	38,4	38,2	38,4
Puls (1')	76	80	80	76
Atmg. (1')	28	28	32	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2 kr	2 kr	2 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	4,83	5,58
6	11,15	11,25
12	9,81	9,96
24	7,97	7,72

Graphische Darstellung siehe Abb. 32

V E R S U C H 31

Alter : 4 Jahre
 Milchlstg.: 16 l
 Gewicht : 565 kg
 Dosis : 212,0 ml Vesulong intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	39,0	39,3	39,5	39,1
Puls (1')	84	84	84	84
Atmg. (1')	36	40	36	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2 kr	2 kr	2 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	9,91	8,66
4	6,83	7,07
6	5,53	6,13
12	2,94	3,38
24	1,64	1,44

Graphische Darstellung siehe Abb. 33

V E R S U C H 32

Alter : 5 Jahre
 Milchlstg.: 24 1
 Gewicht : 623 kg
 Dosis : 234,0 ml Vesulong intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	39,0	39,2	39,2	39,1
Puls (1')	80	84	84	80
Atmg. (1')	44	44	44	44
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2mkr	3mkr	2 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	3,64	3,58
4	5,03	5,88
6	7,07	7,02
12	9,91	10,26
24	9,55	10,07

Graphische Darstellung siehe Abb. 34

V E R S U C H 33

Alter : 8 Jahre
 Milchlstg.: 9 l
 Gewicht : 566 kg
 Dosis : 212,0 ml Vesulong intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,7	38,8	39,1	38,4
Puls (1')	88	100	84	84
Atmg. (1')	32	40	44	44
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3mkr	1sch	2sch	3mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	8,96	8,47
6	8,09	8,07
12	6,50	6,32
24	4,08	3,88

Graphische Darstellung siehe Abb. 35

VER S U C H 34

Alter : 5 Jahre
 Milchlstg.: 19 1
 Gewicht : 550 kg
 Dosis : 206,0 ml Vesulong intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,5	38,4	38,1	38,4
Puls (1')	84	88	88	76
Atmg. (1')	44	40	40	28
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK 2')	2 kr	2 kr	2 kr	2 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	6,18	6,27
6	9,36	9,76
12	5,18	5,23
24	2,34	2,04

Graphische Darstellung siehe Abb. 36

V E R S U C H 35

Alter : 4 Jahre
 Milchlstg.: 12,5 l
 Gewicht : 512 kg
 Dosis : 192,0 ml Vesulong intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,8	38,7	38,7	38,8
Puls (1')	80	80	80	80
Atmg. (1')	36	40	44	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2sch	3mkr	2 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	4,13	4,13
6	10,31	10,11
12	8,32	7,72
24	7,32	7,37

Graphische Darstellung siehe Abb. 37

V E R S U C H 36

Alter : 3 Jahre
 Milchlstg.: 16 l
 Gewicht : 544 kg
 Dosis : 204,0 ml Vesulong intraabdominal

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,7	38,8	38,8	38,9
Puls (1')	88	88	84	84
Atmg. (1')	40	28	28	44
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3 kr	3 kr	3 kr	3 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	4,53	4,38
6	6,97	6,97
12	7,37	7,17
24	6,13	6,42

Graphische Darstellung siehe Abb. 38

Ergebnisse der Gruppe 3

Die i n t r a a b d o m i n a l e Verabreichung von 75 mg/kg Kpgw. Vesulong wurde von allen Tieren gut vertragen. Die klinischen Befunde lagen während der Versuchszeit im Bereich der physiologischen Schwankungen, das Allgemeinbefinden war ungestört.

Von der 1- zur 6-Stunden-Messung stieg die mittlere Sulfamethylphenazol-Konzentration im Blut beziehungsweise Plasma bei den meisten Kühen um etwa 50% an und maximal auf 15,59 beziehungsweise 12,05 mg% (Versuchstier 25). Danach fiel sie erst schneller und von der 12-Stunden-Messung ab wieder langsamer auf die Höhe des 1-Stunden-Wertes, betrug aber im Höchstfall noch 8,86 beziehungsweise 9,06 mg%. Demgegenüber wurde bei den Versuchsrindern 26, 29 und 36 ein geringer, bei Rind 32 ein steiler Anstieg bis zum 12-Stunden-Wert, der maximal 10,31 beziehungsweise 10,66 mg% betrug, gemessen.

Die Plasma-Konzentrationen waren anfangs teils höher, teils tiefer als die Blutkonzentrationen, bei der 24-Stunden-Messung jedoch im Durchschnitt auf fast gleicher Höhe.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen für das freie Sulfamethylphenazol nach intraabdominaler Injektion von 75 mg/kg Kpgw. betrugen im Blut und Plasma:

Zeit (Std.)	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	5,81 $\pm$ 2,37	5,73 $\pm$ 2,11
6	8,71 $\pm$ 3,10	8,40 $\pm$ 2,49
12	7,38 $\pm$ 2,70	7,23 $\pm$ 2,68
24	5,42 $\pm$ 2,95	5,40 $\pm$ 2,55

Graphische Darstellung siehe Abb. 52

G r u p p e 4

V E R S U C H 37

Alter : 9 Jahre
 Milchlstg.: 24 l
 Gewicht : 677 kg
 Dosis : 254,0 ml Vesulong intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,6	38,6	38,6	38,8
Puls (1')	80	80	80	80
Atmg. (1')	28	28	36	32
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2mkr	2mkr	2mkr	2mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	5,93	5,43
6	10,81	9,41
12	9,86	9,26
24	7,17	7,07

Graphische Darstellung siehe Abb. 39

VERSUCH 38

Alter : 9 Jahre
 Milchstg.: 12 l
 Gewicht : 562 kg
 Dosis : 211,0 ml Vesulong intrauterin

Klinische Befunde

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,7	38,7	38,6	38,9
Puls (1')	76	80	84	80
Atmg. (1')	36	32	28	28
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2 kr	2 kr	2 kr

Sulfonamidspiegel

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	10,11	8,62
6	10,88	10,41
12	6,67	6,27
24	3,44	2,99

Graphische Darstellung siehe Abb. 40

V E R S U C H 39

Alter : 7 Jahre
 Milchlstg.: 18 l
 Gewicht : 505 kg
 Dosis : 189,0 ml Vesulong intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,6	39,4	39,7	38,6
Puls (1')	88	88	76	84
Atmg. (1')	32	52	64	44
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3 kr	4 kr	3mkr	3mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	7,17	8,27
6	8,81	10,71
12	7,47	6,92
24	5,08	5,73

Graphische Darstellung siehe Abb. 41

VER S U C H 40

Alter : 6 Jahre
 Milchlstg.: 15 l
 Gewicht : 688 kg
 Dosis : 225,5 ml Vesulong intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,3	38,6	38,6	38,4
Puls (1')	76	96	76	68
Atmg. (1')	24	32	32	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2 kr	2 kr	2 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	8,57	6,77
6	10,31	10,21
12	7,42	7,27
24	3,58	3,48

Graphische. Darstellung siehe Abb. 42

V E R S U C H 41

Alter : 8 Jahre
 Milchlstg.: 15 l
 Gewicht : 523 kg
 Dosis : 196,0 ml Vesulong intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,5	39,2	38,8	38,5
Puls (1')	84	88	84	80
Atmg. (1')	40	40	40	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2 kr	2 kr	2 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	5,38	5,53
4	11,60	12,40
6	13,30	12,65
12	11,21	11,60
24	8,27	9,21

Graphische Darstellung siehe Abb. 43

V E R S U C H 42

Alter : 5 Jahre
 Milchlstg.: 14 1
 Gewicht : 545 kg
 Dosis : 204,0 ml Vesulong intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,6	38,4	38,4	38,6
Puls (1')	86	76	72	68
Atmg. (1')	34	34	30	28
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3 kr	3 kr	3 kr	3 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	19,92	16,63
6	15,04	14,14
12	9,96	9,11
24	3,83	4,13

Graphische Darstellung siehe Abb. 44

V E R S U C H 43

Alter : 6 Jahre
 Milchlstg.: 29 1
 Gewicht : 662 kg
 Dosis : 248,0 ml Vesulong intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	39,1	39,3	39,1	39,0
Puls (1')	84	84	84	84
Atmg. (1')	40	44	44	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2 kr	2 kr	2 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	7,22	7,57
6	18,28	18,97
12	12,10	12,45
24	7,72	7,37

Graphische Darstellung siehe Abb. 45

V E R S U C H 44

Alter : 7 Jahre
 Milchlstg.: 12 l
 Gewicht : 535 kg
 Dosis : 200,0 ml Vesulong intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,6	38,4	38,8	38,7
Puls (1')	102	80	100	88
Atmg. (1')	42	36	60	40
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2mkr	2mkr	2mkr	2mkr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	21,02	18,77
4	19,72	18,77
6	17,33	15,49
12	10,71	10,16
24	6,18	5,93

Graphische Darstellung siehe Abb. 46

V E R S U C H 45

Alter : 5,5 Jahre
 Milchlstg.: 12,5 l
 Gewicht : 596 kg
 Dosis : 223,0 ml Vesulong intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,4	38,5	38,5	38,4
Puls (1')	80	80	88	76
Atmg. (1')	44	32	28	32
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	4 kr	4 kr	4 kr	4 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	9,61	9,76
6	17,18	16,58
12	13,35	13,35
24	7,77	7,97

Graphische Darstellung siehe Abb. 47

V E R S U C H 46

Alter : 6 Jahre
 Milchlstg.: 16 l
 Gewicht : 558 kg
 Dosis : 209,0 ml Vesulong intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,9	38,8	38,7	39,2
Puls (1')	82	80	76	76
Atmg. (1')	32	40	52	36
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	3sch	2mkr	3mkr	2 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d. Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	13,15	11,06
6	16,63	16,23
12	9,96	9,16
24	5,18	5,13

Graphische Darstellung siehe Abb. 48

V E R S U C H 47

Alter : 6 Jahre
 Milchlstg.: 20 l
 Gewicht : 660 kg
 Dosis : 248,0 ml Vesulong intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,4	38,5	38,9	39,2
Puls (1')	86	86	86	86
Atmg. (1')	68	60	60	44
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt		-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2mkr	2mkr	2sch

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	15,14	14,14
6	16,24	14,64
12	12,80	11,30
24	9,36	5,23

Graphische Darstellung siehe Abb. 49

V E R S U C H 48

Alter : 5 Jahre
 Milchlstg.: 17 l
 Gewicht : 552 kg
 Dosis : 207,0 ml Vesulong intrauterin

K l i n i s c h e B e f u n d e

	vor d. Appl.	6 Stunden	12 nach der	24 Appl.
Temp. (°C)	38,8	38,9	39,1	38,3
Puls (1')	80	80	84	76
Atmg. (1')	32	40	52	32
Herztöne	-----	rein, gut abgesetzt	-----	-----
App.	gut	--	gut	gut
PK (2')	2 kr	2 kr	4mkr	3 kr

S u l f o n a m i d s p i e g e l

Std. n.d.Appl.	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	17,99	18,53
6	15,24	13,25
12	10,21	10,16
24	4,88	5,53

Graphische Darstellung siehe Abb. 50

Ergebnisse der Gruppe 4

Die Tiere hatten drei Tage vor Versuchsbeginn gekalbt und zeigten bei der rektalen Exploration einen normalen Uterusbefund. Die Seminette konnte bei allen Rindern leicht durch die Cervix geführt werden. Die i n t r a u t e r i n e Instillation von 75 mg/kg Kpgw. Vesulong wurde reaktionslos vertragen. Die klinischen Befunde wiesen keine Abweichungen vom physiologischen Bereich auf.

Die höchsten Sulfonamidspiegel im Blut und Plasma wurden bei den Versuchstieren 42, 44 und 48 bei der 1-Stunden-Messung mit 19,92 und 16,63; 17,99 und 1853 sowie 21,02 und 18,77 mg% festgestellt. Alle übrigen Tiere erreichten die Höchstwerte bei den vorgenommenen Bestimmungszeiten erst nach 6 Stunden, wobei maximal 18,28 und 18,97 mg% ermittelt wurden (Versuchsrind 43). Bei allen Tieren fielen die Werte erst schnell, dann langsamer auf 3,44 und 2,99 mg% bis 9,36 und 5,23 mg% nach 24 Stunden und erreichten somit im Durchschnitt ungefähr nur die Hälfte der erstgemessenen.

Die einzelnen Plasma-Konzentrationen lagen fast gleich hoch wie die Blut-Konzentrationen, im Mittel jedoch niedriger, wobei die Extremwerte plus 1,90 mg% und minus 4,13 mg% betrugen.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen für das freie Sulfamethylphenazol betrugen im Blut und Plasma nach intrauteriner Applikation in Höhe von 75 mg/kg Kpgw. für alle Tiere dieser Versuchsgruppe:

Zeit (Std.)	Blut (mg%)	Plasma (mg%)
1	11,77 $\pm$ 5,54	10,92 $\pm$ 4,90
6	14,17 $\pm$ 3,23	13,56 $\pm$ 2,99
12	10,14 $\pm$ 2,12	9,75 $\pm$ 2,21
24	6,04 $\pm$ 1,99	5,78 $\pm$ 2,74

Graphische Darstellung siehe Abb. 52

D. DISKUSSION

In den vorliegenden Versuchen sollten bei gesunden Rindern nach intraabdominaler und intrauteriner Applikation von 30 mg/kg Kpgw. Bayrena (Sulfametin) und 75 mg/kg Kpgw. Vesulong (Sulfamethylphenazol) die lokale und systemische Verträglichkeit und die Konzentration an freiem Sulfonamid im Blut und Plasma bestimmt werden.

Die über die Dauer der Versuchszeit ermittelten klinischen Einzelbefunde lagen bei allen Tieren im physiologischen Bereich. Auf die Sulfonamid-Applikation zurückzuführende Störungen des Allgemeinbefindens sowie der Futteraufnahme, des Kotabsatzes und der Milchleistung konnten während und nach den Versuchen nicht nachgewiesen werden. Die Ursache größerrer Schwankungen der Körperinnentemperaturen (maximal um $1,2^{\circ}\text{C}$), der Puls- und Atemfrequenz (maximal um 28 und 40/min.), die bei einzelnen Tieren beobachtet wurden, mag in einer geringgradigen Streßwirkung durch die Manipulation bei der intraabdominalen und intrauterinen Injektion sowie der Blutentnahme zu suchen sein.

Der pathologisch-anatomische Befund am Peritonaeum des Versuchstieres 8, 72 Stunden nach der intraabdominalen Injektion, ließ nur eine geringfügige zirkumskripte Reaktion der Serosa um die Einstichstelle erkennen.

Für beide Sulfonamide wurden nach i n t r a u t e r i n e r Instillation im Mittel die höchsten Konzentrationen sowohl im Blut als auch im Plasma bei der zweiten Messung, 6 Stunden nach der Medikation, gefunden. Diese Höchstwerte waren bei Bayrena bei der 1-Stunden-Messung im Blut und Plasma erst zu 50% erreicht. Bei Vesulong dagegen war eine bedeutend schnellere Resorption festzustellen. Hier betrug die mittlere Zunahme vom 1- zum 6-Stunden-Wert nur noch etwa 11% im Blut und 17% im Plasma. Von der 6-Stunden-Messung ab sanken die Bayrena- und Vesulong-Spiegel in unterschiedlicher Weise. Die mittleren Bayrena-Konzentratio-

nen im Blut und Plasma nahmen beinahe linear ab und waren 24 Stunden nach der Medikation noch geringgradig höher als bei der 1-Stunden-Messung. Demgegenüber fielen die Vesulong-Konzentrationen bis zur 12-Stunden-Messung zunächst steil, dann jedoch bis zum 24-Stunden-Wert flacher ab. Sie betrugen hier weniger als 50% des Anfangswertes.

Der Betrag an freiem Sulfonamid im Blut und Plasma brachte unterschiedliche Ergebnisse: So waren bei Bayrena, entsprechend den Erfahrungen über die Erythrozyten-Adsorption des Präparates beim Menschen (HECHT u. Mitarb., 1961), im Plasma um durchschnittlich 0,11 bis 0,71 mg% höhere Werte als im Blut zu finden. Demgegenüber waren bei Vesulong die Plasmawerte im Mittel um 0,10 bis 0,39 mg% geringer als die Blutwerte; vergleichbare Angaben aus der Humanmedizin liegen nicht vor.

Nach i n t r a a b d o m i n a l e r Verabreichung war bei beiden Präparaten ein steiler Anstieg der mittleren Sulfonamidspiegel von der 1- zur 6-Stunden-Messung festzustellen. Danach stiegen die Bayrena-Spiegel weiterhin an und erreichten ihr Maximum erst bei der dritten Messung, 12-Stunden nach der Gabe. Von hier ab sanken die Sulfonamidspiegel nur wenig und betrugen 24 Stunden nach der Injektion das Doppelte des 1-Stunden-Wertes. Demgegenüber wurde bei Vesulong von der 6-Stunden-Messung ab ein langsamer Konzentrationsabfall auf etwa gleiche Werte wie bei der ersten Messung beobachtet.

Plasma- und Blutkonzentrationen zeigten ein ähnliches Verhalten wie oben bei der intrauterinen Applikation. Die Plasmawerte lagen bei Bayrena, mit Ausnahme der 1-Stunden-Messung, bei der sie um 0,05 mg% geringer waren, mit 0,18 bis 0,78 mg% über, bei Vesulong dagegen mit 0,02 bis 0,31 mg% immer unter den Blutwerten.

Peritoneum und Endometrium hatten bei beiden Sulfonamiden unterschiedliche Resorptionsvermögen. Eine Stunde nach intraabdominaler Verabreichung waren die Sulfonamidspiegel nur halb so hoch wie nach intrauteriner Medikation. Die

nachfolgenden Messungen zeigten eine kontinuierliche Angleichung beider Kurven, die nach 24 Stunden abgeschlossen war.

Die lokale und systemische Verträglichkeit von Bayrena und von Vesulong wurde bei intravenöser, subcutaner, intramuskulärer und oraler Applikation von FRITSCHI und RAU (1962), MÜLLING und Mitarbeitern (1965), HEIDRICH und MÜLLING (1967) sowie MERCK (1967) als gut bezeichnet. Dies konnte auch für die intraabdominale und intrauterine Verabreichung bestätigt werden. Die geringgradigen Peritoneal-Veränderungen um die Injektionsstelle bei Versuchstier 8 sind sehr wahrscheinlich auf unzureichende Desinfektion bei der Bauchhöhlenpunktion zurückzuführen. Da das übrige Bauchfell frei von makroskopisch erkennbaren Veränderungen war, kann den Beobachtungen von MÖHLENBRUCH (1948), DOLFF (1952) sowie WERNER-TUTSCHKU (1955) zugestimmt werden, daß nach intraabdominalen und intrauterinen Applikationen von wässrigen, sterilen und reinen Sulfonamidlösungen keine Veränderungen beim Versuchsobjekt auftreten.

Die von BIERSCHWAL und Mitarbeitern (1955) bei der intrauterinen Medikation erwähnten Unverträglichkeiten sind vermutlich durch das große Volumen von 250 ml Na-Sulfamethazin-Lösung entstanden, das in normale, nicht gravide Uteri verabreicht worden war.

Nach intraabdominaler und intrauteriner Verabreichung von Sulfonamiden beim Rind sind, wie bereits angeführt, nur in wenigen Arbeiten Angaben über Blutspiegelbestimmungen zu finden. BIERSCHWAL und Mitarbeiter (1955) verabreichten je Tier 250 ml Na-Sulfamethazin intrauterin. Der 1-Stunden-Blutspiegel betrug im Mittel 16,6 mg%, das Maximum wurde nach 2 Stunden mit 19,0 mg% gemessen. Der 24-Stunden-Wert lag bei 2,3 mg%. BU (1958) applizierte seinen Versuchskühen je 30 ml einer 33¹/₃%igen Sulfadimidin-Lösung in den Uterus. Bei Tieren in der Brunst fand er im Blut eine Stunde nach der Instillation das Maximum von 2,78 mg%. Danach sank der

Blutspiegel kontinuierlich auf 0,69 mg% bei der 10-Stunden-Messung ab. Bei Tieren, die er mit gleicher Dosierung 13 Tage nach der Brunst behandelte, hatte er die höchsten Sulfonamidblutspiegel ebenfalls bei der 1-Stunden-Messung (5,56 mg%). Der 10-Stunden-Wert betrug bei diesen Tieren im Mittel 1,57 mg%. BALE und UREN (1954) infundierten 114 mg/kg Kpgw. Sulfisoxazol-Lösung in die Bauchhöhle und ermittelten bei der 1-Stunden-Messung 1,1 mg% freies Sulfonamid im Blut. Danach sanken die Sulfonamidkonzentrationen ab und der 17-Stunden-Wert lag unter 0,1 mg%.

Eine vergleichende Betrachtung dieser Erfahrungen mit den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen ist nur bedingt möglich, da verschiedene Sulfonamid-Derivate und -Dosierungen zur Anwendung gelangten. Das in der vorliegenden Arbeit für die intrauterinen Applikationen herangezogene Tiermaterial befand sich ausschließlich am dritten Tag post partum. BLERSCHWAL und Mitarbeiter (1955) dagegen machten keine Angaben über die Zyklusphase ihrer Versuchstiere, und BU (1958) untersuchte während der Brunst und 13 Tage danach.

Übereinstimmend mit diesen Autoren wurde in eigenen Untersuchungen an zwei nicht ins Versuchsmaterial aufgenommenen Kühen festgestellt, daß erwartungsgemäß eine Verminderung der Blutspiegel gegenüber den Durchschnittswerten beobachtet werden kann, wenn durch Rückfluß oder Auspressen intrauterin applizierter Sulfonamide eine Verringerung der instillierten Gesamtmenge erfolgt. Bei diesen zwei Kühen bestand ein starker Lochialfluß, eine Beobachtung, die bei Rindern im frühen Puerperium gelegentlich zu machen ist, ohne daß klinisch irgendwelche pathologisch-anatomischen Veränderungen festzustellen wären. Bei diesen Tieren fielen die Blut- und Plasmaspiegelwerte des Sulfonamides rasch ab. Eine Stunde nach der Instillation lagen sie noch im Bereich der Mittelwerte ihrer Gruppen, sanken dann jedoch kontinuierlich ab und befanden sich 6, 12 und 24 Stunden nach der Applikation weit unter den Mittelwerten. Für den therapeutischen Einsatz ergibt sich aus diesen Beobachtungen die Folgerung, daß zumindest hinsichtlich der allgemeinen Sulfonamid-Wir-

kung mit einem unzureichenden Erfolg gerechnet werden muß. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von BALE und UREN (1954) nach intraabdominaler und BU (1958) nach intrauteriner Sulfonamid-Verabreichung, konnten in den eigenen Versuchen die höchsten Konzentrationen an freiem Sulfonamid im Blut nicht nach einer, sondern erst nach sechs beziehungsweise zwölf Stunden nachgewiesen werden.

Zur vergleichenden Betrachtung der Sulfonamidspiegel sowie der zu erwartenden therapeutischen Erfolge nach intraabdominaler und intrauteriner Applikation seien die eigenen Ergebnisse denen nach s u b c u t a n e r Verabreichung von 30 mg/kg Kpgw. Bayrena (HEIDRICH u. MÜLLING, 1967) sowie 75 mg/kg Kpgw. Vesulong (KRAATZ, 1965) gegenübergestellt. Die von diesen Untersuchern gefundenen mittleren Blut- und Plasmakonzentrationen an freiem Sulfonamid sind in der folgenden Tabelle mit den Mittelwerten aus den eigenen Versuchen zusammengefaßt. Eine graphische Darstellung erfolgt in den Abbildungen 51 für Bayrena und 52 für Vesulong.

B A Y R E N A		1 Stunden	6 nach	12 der	24 Applikation
i.abd.	Blut (mg%)	0,95	2,45	2,51	1,97
	Pl. (mg%)	0,90	2,60	2,89	2,20
i.ut.	Blut (mg%)	1,86	4,16	3,39	2,01
	Pl. (mg%)	1,97	4,87	3,79	2,22
subcutan	Blut (mg%)	1,71	3,37	2,52	1,20
	Pl. (mg%)	1,52	3,91	2,61	1,24

V E S U L O N G		1	6	12	24
		Stunden	nach	der	Applikation
i.abd.	Blut (mg%)	7,81	8,71	7,38	5,42
	Pl. (mg%)	5,73	8,40	7,23	5,40
i.ut.	Blut (mg%)	11,77	14,17	10,14	6,04
	Pl. (mg%)	10,92	13,56	9,75	5,78
subcutan	Blut (mg%)	6,9	14,8	11,3	5,9
	Pl. (mg%)	6,2	11,9	10,4	6,7

Für beide untersuchten Sulfonamide fand sich demnach ein unterschiedlicher Blutspiegel-Verlauf:

Bayrena

Die individuellen Schwankungen der Blut- und Plasmaspiegel waren bei diesem Sulfonamid gering. Während bei der ersten Messung die Resorptionsgeschwindigkeit in der Reihenfolge der Verabfolgungen intraabdominal (0,95 bzw. 0,90 mg%), subcutan (1,71 bzw. 1,52 mg%) und intrauterin (1,86 bzw. 1,97 mg%) zunahm, lagen bei der 24-Stunden-Messung die Sulfonamidspiegel nach subcutaner Medikation unter den beiden etwa gleich hohen Werten der intraabdominalen und intrauterinen Verabreichung.

Eine genaue Höhe des erforderlichen "therapeutischen" Mindestblutspiegels von Bayrena ist bisher nicht bekannt. Aufgrund erster klinischer Erfahrungen von HEIDRICH und MÜLLING (1967) bei fieberhaften Erkrankungen des Rindes mit subcutaner Applikation dieses Sulfonamides wird jedoch angenommen, daß Dosen von 30 mg/kg Kpgw. und damit zu erzielende, über 24 Stunden anhaltende Blutspiegelwerte von mehr als 1 mg% therapeutisch ausreichend sind. In den eigenen Untersuchungen lagen nach intrauteriner Instillation die Sulfonamidspiegel im Blut und Plasma im Mittel immer über den von diesen Autoren gemessenen Werten. Bayrena, beim Rind kurze Zeit nach dem Partus intrauterin verab-

reicht, könnte somit in Prophylaxe und Therapie akuter Metritiden, Endometritiden, Nachgeburtsverhaltungen und puerperalen Septikämien gute Erfolge erwarten lassen. Nach intraabdominaler Injektion dagegen lagen die Sulfonamidkonzentrationen bei der 1-Stunden-Messung im Mittel noch unter 1 mg%, 6, 12 und 24 Stunden nach der Verabreichung jedoch über 2 mg%. Mit der Erreichung eines "therapeutischen Blutspiegels" ist demnach erst später als nach einer Stunde zu rechnen. Der Wert intraabdominaler Sulfonamidgaben wird dadurch kaum verringert, da gegenüber parenteralen Applikationen noch eine lokale Wirkung gegeben ist.

V e s u l o n g

Bei relativ größeren individuellen Schwankungen als beim Bayrena lagen die Sulfonamidspiegel im Blut eine Stunde nach der intraabdominalen und subcutanen Applikation zwischen 3 und 9 mg% (im Durchschnitt 5,81 und 6,9 mg%), während nach der intrauterinen Instillation schon Werte von 5 bis 21 mg% (im Mittel 11,77 mg%) erreicht wurden. 6 und 12 Stunden nach intrauteriner sowie subcutaner Injektion lagen die mittleren Blutspiegel etwa auf gleicher Höhe, 14,17 sowie 14,8 mg% bei der 6-, beziehungsweise 10,14 sowie 11,3 mg% bei der 12-Stunden-Messung. Die nach intraabdominaler Medikation ermittelten Blutspiegel erreichten nur 8,71 beziehungsweise 7,38 mg%. Danach kam es zu einem langsamen Ausgleich der Sulfonamidkonzentrationen, die bei allen Applikationsarten übereinstimmend nach 24 Stunden zwischen 5,40 und 6,04 mg% betrugen. Die Plasmawerte schwankten dabei unregelmäßig um die Blutwerte, waren im Durchschnitt immer geringer als diese.

Mit einer intraabdominalen und intrauterinen Vesulongapplikation von 75 mg/kg Kpgw. konnte in jedem Fall der von MÜLLING und Mitarbeitern (1965) als therapeutisch ausreichend angesehene Blutspiegel von 2 bis 3 mg% von einer bis zu 24 Stunden gehalten werden. Hieraus ist zu folgern,

daß bei der Behandlung von Peritonitiden sowie akuten Metritiden, Endometritiden, Nachgeburtsverhaltungen und allgemeinen bakteriellen puerperalen Infektionen beim Rind kurze Zeit nach dem Partus die intraabdominale und intrauterine Vesulong-Anwendung gute prophylaktische und therapeutische Erfolge erzielen könnte, da neben der lokalen auch eine allgemeine Sulfonamidwirkung zu erwarten ist.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

An 48 klinisch gesunden Rindern wurde 1, 6, 12 und 24 Stunden nach intraabdominaler und intrauteriner Applikation von Sulfametin, Bayrena-BAYER, und Sulfamethylphenazol, Vesulong-CIBA, der Gehalt an freiem Sulfonamid im Blut und Plasma bestimmt. Gleichzeitig wurde die lokale und systemische Verträglichkeit dieser Sulfonamide geprüft.

Es erhielten:

12 Rinder	30 mg/kg Kpgw.	Bayrena	intraabdominal
12 Rinder	30 mg/kg Kpgw.	Bayrena	intrauterin
12 Rinder	75 mg/kg Kpgw.	Vesulong	intraabdominal
12 Rinder	75 mg/kg Kpgw.	Vesulong	intrauterin.

Der Sulfonamidnachweis erfolgte nach der Methode von BRATTON und MARSHALL (1939), modifiziert von RIEDER (1959).

Die Untersuchungen hatten folgende Ergebnisse:

1. Lokale und systemische Unverträglichkeitserscheinungen aufgrund der Sulfonamid-Applikationen konnten während und nach den Versuchen bei keinem Versuchstier beobachtet werden.
2. Hinsichtlich der mittleren Sulfonamidwerte und ihrer Standardabweichungen im Blut und Plasma zeigte sich nach den Bayrenagaben:
 - a) 1 Stunde nach der intraabdominalen Applikation betrugen die Konzentrationen $0,95 \pm 0,24$ und $0,90 \pm 0,28$ mg%. Nach intrauteriner Verabreichung waren mit $1,86 \pm 0,95$ und $1,97 \pm 1,12$ mg% höhere Werte ersichtlich.
 - b) Die Höchstwerte waren bei den gewählten Bestimmungszeiten nach 12 (intraabdominal: $2,51 \pm 0,83$ und $2,89 \pm 1,06$ mg%) beziehungsweise nach 6 (intrauterin: $4,16 \pm 1,27$ und $4,87 \pm 1,58$ mg%) Stunden erreicht.

- c) 24 Stunden nach der Applikation lagen bei beiden Applikationsformen mit $1,97 \pm 0,79$ und $2,20 \pm 0,96$ mg% (intraabdominal) sowie $2,01 \pm 0,63$ und $2,22 \pm 1,49$ mg% (intrauterin) fast gleich hohe Werte vor.
3. Mit den Vesulongapplikationen wurden im Blut und Plasma folgende Mittelwerte und Standardabweichungen der Sulfonamidkonzentrationen erreicht:
- a) Bei intraabdominaler Instillation nach 1 Stunde $5,81 \pm 2,37$ und $5,73 \pm 2,11$ mg%, bei intrauteriner Gabe $11,77 \pm 5,54$ und $10,92 \pm 4,90$ mg%,
- b) nach 6 Stunden $8,71 \pm 3,10$ und $8,40 \pm 2,49$ mg% (intraabdominal) beziehungsweise $14,17 \pm 3,23$ und $13,56 \pm 2,99$ mg% (intrauterin). Bei beiden Applikationsformen waren damit zu diesem Zeitpunkt die höchsten Werte nachweisbar,
- c) nach 24 Stunden mit intraabdominalen Gaben $5,42 \pm 2,95$ und $5,40 \pm 2,55$ mg%, mit intrauterinen Injektionen $6,04 \pm 1,99$ und $5,78 \pm 2,74$ mg%. Damit ergab sich zu diesem Zeitpunkt eine deutliche Annäherung der Werte.
4. Eine Gegenüberstellung der eigenen Ergebnisse mit den Blut- und Plasmaspiegeln nach subcutaner Verabreichung beider Sulfonamide ergab besonders bei den 24-Stunden-Werten eine weitgehende Übereinstimmung in der Höhe der Sulfonamidspiegel.
5. Unter Beachtung der für die beiden Sulfonamide als therapeutisch wirksam angesehenen Mindestblutspiegel von 1 - 2 (Bayrena) beziehungsweise 2 - 3 mg% (Vesulong), wird angenommen, daß die intraabdominalen und intrauterinen Applikationen beider Sulfonamide für die Therapie der jeweils in Frage kommenden Erkrankungen gut geeignet sein könnten.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AEHNELT, E. (1949) Der Kaiserschnitt beim Schwein unter Verwendung von Sulfonamiden.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 56, 217-221
2. AEHNELT, E. (1950) Heilung einer Uterusperforation einer Geburtsstute unter intra-abdominaler Anwendung von Sulfonamiden.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 57, 27-30
3. ALBERS, H. (1955) Erfolgreiche Prophylaxe und Therapie der geburtshilflichen und gynäkologischen Peritonitis. Gynaecologia 139, 65-76
4. ARBEITER, K. (1963) Untersuchungen über Durchlässigkeit der Schweineplazenta für Sulfamethylphenazol und Sulfachlorpyridazin.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 70, 439-453
5. ASHÖLTER, C. u. K. HOLLSTEIN (1953) Untersuchungen zur Frage der Fremdkörpergranulome nach intrauteriner Sulfonamideinlage. Münch. med. Wschr. 95, 705-706
6. AUGUSTIN, E. (1952) Über den Wert der intrauterinen Sulfonamidanwendung. Geburtsh. u. Frauenhk. 12, 534-541
7. BALE, H.E. u. A.W. UREN (1954) Blood concentration of sulfoxazole following administration of a standard dose to cattle. Vet. Med. 49, 19-20

8. BAUMGÄRTNER, G.
(1962) Pallidin, ein Spitzensulfonamid mit Langzeitwirkung in der Sterilitätsbehandlung.
Tierärztl. Umschau 17, 441-442
9. BENTHIEN, H.-A.
(1959) Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des Sulmet bei Kälbern und Schweinen nach subcutaner, intramuskulärer und oraler Applikation.
Vet.-med. Diss. FU Berlin
10. BIRSCHWAL, C.J.,
H.E. BALE u.A.W.
UREN (1955) The absorption of sulfamethazine by the bovine uterus.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 126, 398-399
11. BLASER, E. (1950) Ein Beitrag zur Klinik und Therapie der puerperalen Infektionen beim Rinde mit neueren Sulfonamiden und Penicillin.
Schweiz. Arch. Tierhk. 92, 533-553 u. 638-655
12. BOLLE, W. (1952) zit. bei WERNER-TUTSCHKU (1955)
13. BRANSCOMB, L. (1952) Induced sensitivity from the vaginal use of a sulfonamide jelly. Incidence as determined by patch and oral tests.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 63, 175-177
14. BRATTON, A.C. u.
E.K. MARSHALL (1939) A new coupling component for sulfanilamide determination.
J. Biol. Chem. 128, 537-550
15. BREMER, H. u.
C.H. LOWEN (1947) Die intraperitoneale Sulfonamidbehandlung der perforativen Appendicitis.
Zbl. Chir. 72, 1296-1300

16. BRUNNER, C. (1953) Fortlaufende intraperitoneale Behandlung mit Sulfonamiden und Antibiotica. Schweiz. med. Wschr. 83, 309-310
17. BU, I. (1958) Undersøkelser vedrørende lokal-behandling av uterus under brunst- og lutealfasen av seksualsyklus. Konsentrasjonen av sulphadimidin i blodserum etter infusjon av stoffet under brunst - og luteal-fasen av seksualsyklus hos kviger. Nord. Vet. Med. 7, 917-928
18. BÜNGER, P. u. G. KOCH (1961) Klinische Untersuchungen mit 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin. Arzneimittel-Forsch. 11, 726-736
19. DIECKMANN (1947) zit. bei BERNHARD (1947): Die Chemotherapie der Genitalinfektionen der Frau. Dtsch. med. Wschr. 72, 5-8
20. DOLFF, C. (1952) Ist die lokale und intraperitoneale Sulfonamidanwendung in der Gynäkologie und Geburtshilfe noch zeitgemäß? Medizinische 50, 1596-1597
21. DOMAGK, G. (1942) Sulfonamid-Therapie bakterieller Infektionen im Experiment und in der Praxis. Dtsch. tierärztl. Wschr. 50, 301-311
22. DOMAGK, G. (1958) Die Entwicklung der Chemotherapie in den letzten 25-Jahren und Ausblick auf die Zukunft. Münch. med. Wschr. 100, 16
23. DUKER, M. (1954) Die intrauterine Anwendung von Sulfuton- und Marfanil-Prontalbin-Stäben im Puerperium des Rindes. Vet.-med. Diss. Hannover

24. LICKMEYER, K. (1950) Kritische Betrachtungen zur intrauterinen Sulfonamidbehandlung. Zbl. Gynäk. 72, 741-743
25. FERNANDEZ-RUIZ, G. (1941) Die Chemotherapie mit Sulfonamiden in der Geburtshilfe und Gynäkologie. (span.) Medicina, Madrid 2, 311-321
26. FLORESTANO, H.J., M.E. BAHLER, H.E. BLAIR u. G.R. BURCH (1953) Blood concentrations of sulfonamides in dogs, swine and cattle. North Amer. Vet. 34, 17-20
27. FRANCIS, J. (1949) Blood- and milk-levels produced by sulphone and various sulphonamides in domestic animals. J. Comp. Path. 59, 245-264
28. FRENNE, D. de (1962) Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt im Blute des Schweines nach Verabreichung von Sulfamethylphenazol und Sulfachlorpyridazin. Vet.-med. Diss. Hannover
29. FRITSCHI, R. u. A. RAU (1962) Erfahrungen mit neuen Uterus-Pessarien bei Puerperalerkrankungen des Rindes. Schweiz. Arch. Tierhk. 104, 546-549
30. FUST, B. u. E. BOHNI (1959) Tolerance and antibacterial properties of 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine (Madribon) and some other sulfonamides. Antibiotics and Chemotherap. 6, 3-10

31. GOTZE, R. (1953) Die prophylaktische Therapie und die Heilbehandlung der puerperalen bakteriellen Erkrankungen des Pferdes und des Rindes mit Sulfonamiden und antibiotischen Mitteln.
Tierärztl. Umschau 8, 225-228
32. GÜNTHER, J.H.F. (1830) Lehrbuch der practischen Veterinär-Geburtshilfe.
Hahn, Hannover
33. HANSEN, J.L. (1946) Klinische Versuche mit intrauteriner Applikation von Sulfonamid.
Schweiz. med. Wschr. 76, 226-228
34. HECHT, G.,
K. JUNKMANN,
H. LANGECKER,
CH. GLOXHUBER,
A. HARWART u.
S. WIRTZ (1961) Pharmakologie des 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin.
Arzneimittel-Forsch. 11, 695-700
35. HEIDRICH, H.J. u.
M. MÜLLING (1967) Blut- und Plasmaspiegelbestimmungen bei Rindern nach subcutanen und intramuskulären Applikationen von BAYER-9039 (Bayrena).
unveröffentlichte Mitteilung
36. HELLMANN, R. (1948) Zur Verhütung und Behandlung der Infektionen beim Abort durch intrauterine Anwendung von Sulfonamiden.
Zbl. Gynäk. 70, 712-726
37. HERNUSS, K. (1941) Über Verwendung eines Sulfonamid-Präparates im Puerperium.
Münch. med. Wschr. 88, 20

38. JACKSON, H.C. u.
F.A. COLLER (1942) The use of sulfanilamide in the
peritoneum.
J. Amer. Med. Ass. 118, 194-200
39. JACOBY, A. u.
D.L. BOBKER (1952) Clinical evaluation of sulfon-
amides in cervical and vaginal
therapy.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 63,
1349-1351
40. KAYSER, G. (1958) Untersuchungen über Blutspiegel
und Verträglichkeit des Sulmet
bei Pferden nach intravenöser
und oraler Applikation.
Vet.-med. Diss. FU Berlin
41. KNOTT, TH.,
A. KUTZSCHE u.
A.M. WALTER (1961) Antibakterielle Wirksamkeit des
2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyri-
midin.
Arzneimittel-Forsch. 11, 684-693
42. KÖRNER, E. (1962) Untersuchungen über die Sulfon-
amidkonzentrationen beim Schaf
nach intramuskulärer Applikation
von Sulfamethylphenylpyrazol und
Sulfachlorpyridazin.
Vet.-med. Diss. Hannover
43. KRAATZ, F. (1965) Untersuchungen über die Verträg-
lichkeit und die Wirkstoffkon-
zentrationen in Vollblut, Blut-
plasma und Milch nach parentera-
len und enteralen Gaben von Sul-
famethylphenazol (18'605-Ba-CIBA)
beim Rind.
Vet.-med. Diss. FU Berlin

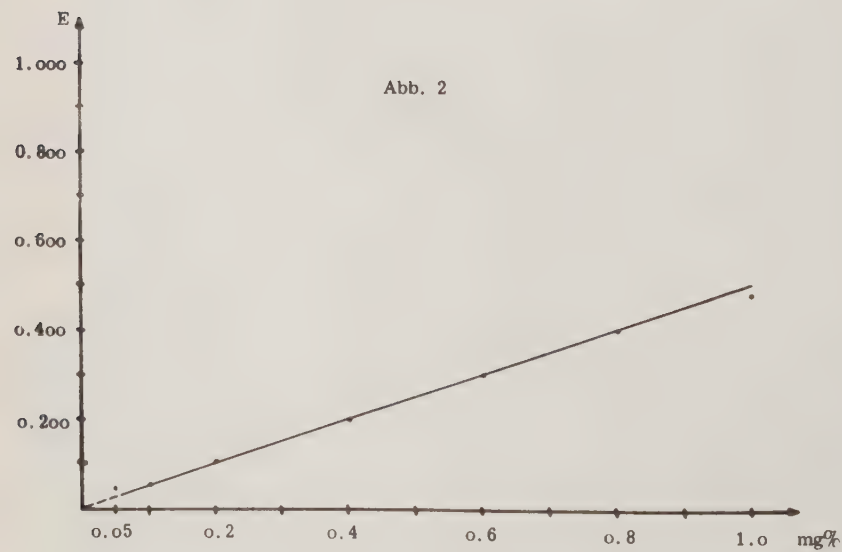
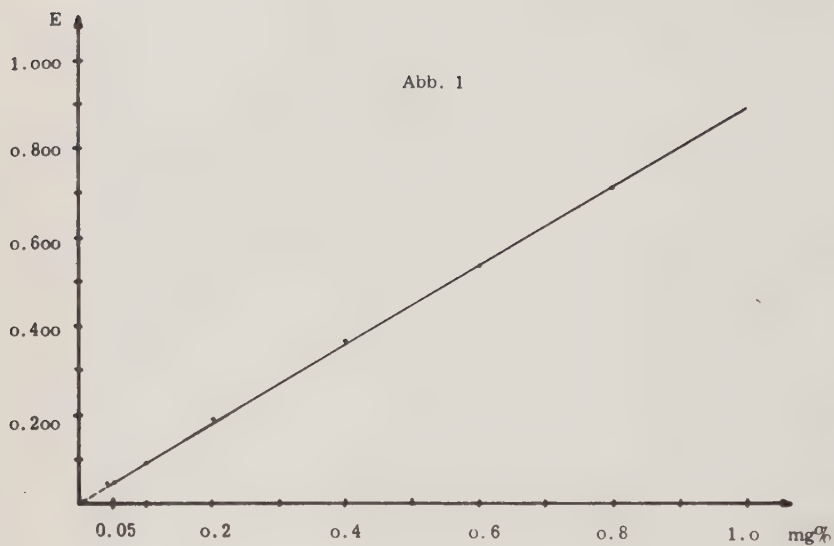
44. KUHLMANN, K. u.
A. SCHLEINZER (1949) Die Wirkung von bakteriostatischen Stoffen in der Bauchfellchirurgie, unter besonderer Berücksichtigung der diffusen, eitrigen Bauchfellentzündung. Zbl. Chir. 74, 1160-1167
45. LÖSCH, R. (1950) Die intrauterine Anwendung des Sulfones Baludon bei puerperalen Erkrankungen des Rindes. Vet.-med. Diss. Hannover
46. LÜDECKE, F. (1963) Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit von Sulfamethylphenazol bei Pferden nach intravenöser Applikation. Vet.-med. Diss. FU Berlin
47. MERCK, C.C. (1967) unveröffentlichte Mitteilung
48. MÖHLENBRÜCH, A.
(1948) Zur Chemotherapie bakterieller Infektionen in der Chirurgie, unter besonderer Berücksichtigung der akuten, eitrigen, diffusen Bauchfellentzündung. Chirurg 19, 114-127
49. MÜLLING, M.,
F. KRAATZ,
W. RICHTER (1965) Untersuchungen an Rindern, Kälbern und Schweinen nach Applikationen des Sulfonamids Sulfamethylphenylpyrazol (CIBA 18'605-Ba). - Verträglichkeit, Verhalten in Körperflüssigkeiten und therapeutischer Wert - Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 78, 425-431
50. MUTH, H. (1951) Zur Frage der intraperitonealen Sulfonamid- und Penicillinanwendung. Geburtsh. u. Frauenhk. 11, 252-258

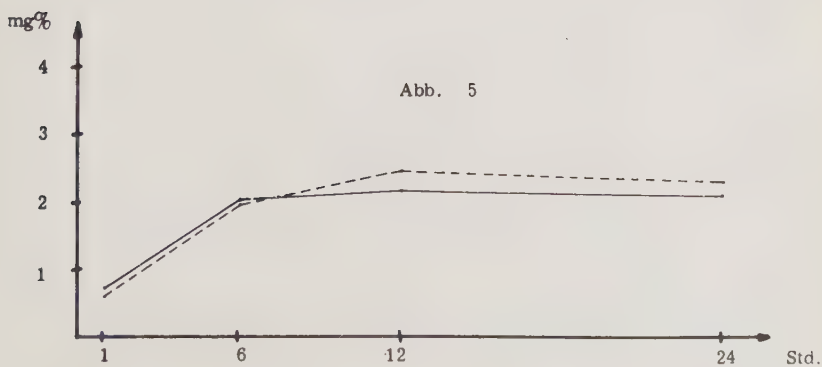
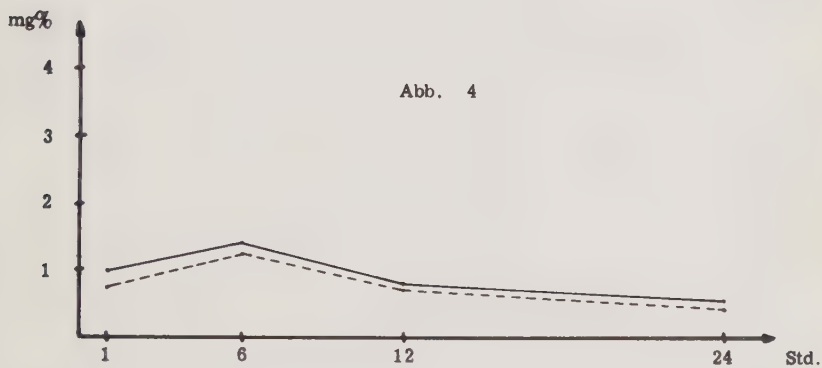
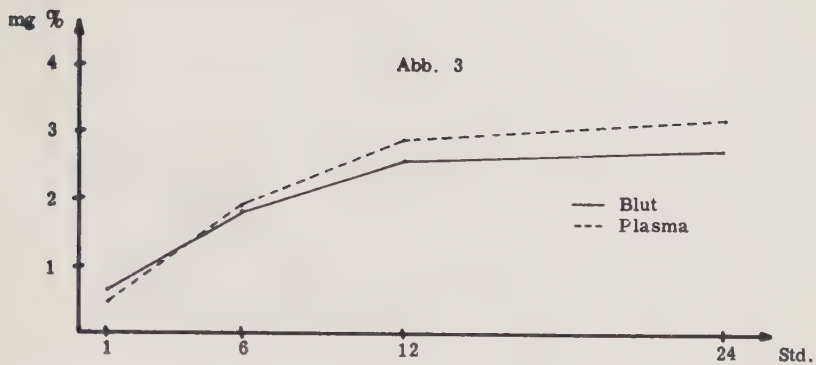
51. REHM, W.F. u.
J. RIEDER (1965)
Untersuchungen zur Frage eines
therapeutisch wirksamen Blut-
spiegels bei zwei Sulfonamiden
(Sulfamethazin und Sulfadi-
methoxin).
Arch. exp. Vet. med. 19, 807-812
52. RIEDER, J. (1959)
Anleitung zur Bestimmung von
Sulfonamiden in Blut und Urin.
Hrsg.: Fa. Hoffmann-La Roche,
Basel
53. RIEDER, J. u.
E. BÖHNI (1963)
Vergleichende Untersuchungen
über die chemotherapeutisch
wirksamen Konzentrationen von
Sulfonamiden bei künstlich in-
fizierten Versuchstieren.
Vortrag anlässlich des III. Int.
Kongresses für Chemotherapie
in Stuttgart vom 22. - 27.7.1963
54. ŠÁMAL, E. u.
J. LEBDUŠKA (1964)
Wirksamkeit der Formoalesten-
Zäpfchen gegen chronische Endo-
metritis bei Kühen. (tschech.)
Veterinářství 14, 81-85
55. SCHEBITZ, H. (1953)
Einige Beobachtungen bei der
Baludon- und Sulfanilamid-Appli-
kation.
Tierärztl. Umschau 8, 117-121
56. SCHOLTAN, W. (1961)
Bindung der Langzeit-Sulfon-
amide an die Eiweißkörper des
Serums.
Arzneimittel-Forsch. 11,
707-720
57. SCHROEDER, C.R.,
M. WELSH,
R.L. BURCKHART u.
P.H. LANGER (1949)
Sulfamethazine blood concentra-
tions in calves.
Amer. J. Vet. Res. 10, 63-65

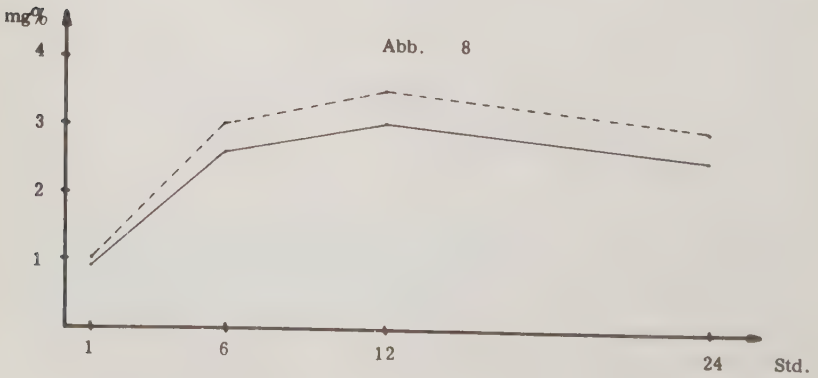
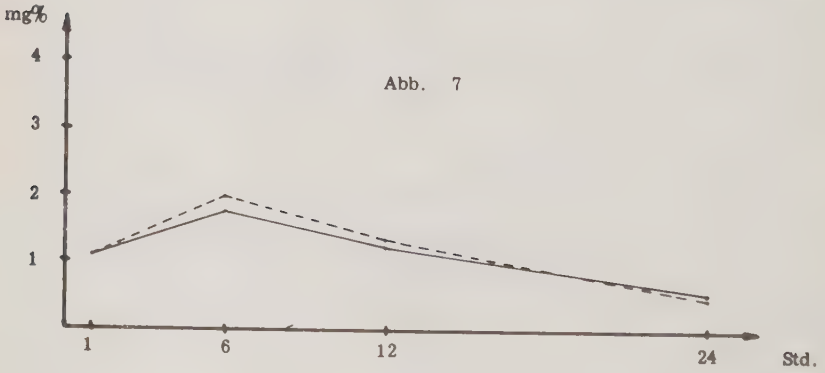
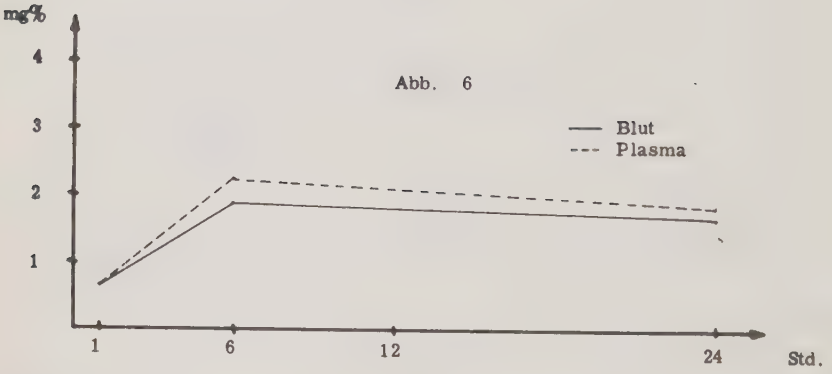
58. SEMMELWEISS, I.F. zit. bei STOECKEL (1951)
(1847)
59. SIEDE, K.-H.A. Die Behandlung der Endometritis
(1951) mit Sulfonamiden.
Vet.-med. Diss. Leipzig
60. SILETZKYI, J. Die Gewebsverträglichkeit des
(1947) Präparates B 1105 beim Pferd.
Vet.-med. Diss. Hannover
61. SOHN, E. (1966) Vergleichende Untersuchungen
über den Sulfonamidgehalt im
Blut, Plasma und Gewebe bei
Rindern, Kälbern, Schweinen
und Ferkeln nach Applikation
von Sulfadimethoxin.
Vet.-med. Diss. FU Berlin
62. STOECKEL, W. Lehrbuch der Geburtshilfe.
(1951) 11. Aufl., G. Fischer, Jena
63. STOWE, C.M. u. The pharmacologic properties of
C.S. SISODIA (1963) sulfadimethoxine in dairy cattle.
Amer. J. Vet. Res. 24, 525-536
64. THORWEST, K. (1951) Die intraperitoneale Anwendung
von Sulfonamiden.
Geburtsh. u. Frauenhk. 11,
1120-1135
65. VOGEL, D. (1962) Untersuchungen über Blutspiegel
und Verträglichkeit des "Sal-
thion-liquidum" beim Pferd nach
parenteraler Verabreichung.
Vet.-med. Diss. Leipzig
66. WACHSMUTH, R. Intraabdominale Anwendung von
(1952) Sulfonamiden (Adhäsionsbildung
in Klinik und Experiment).
Med. Klin. 44, 1463-1466

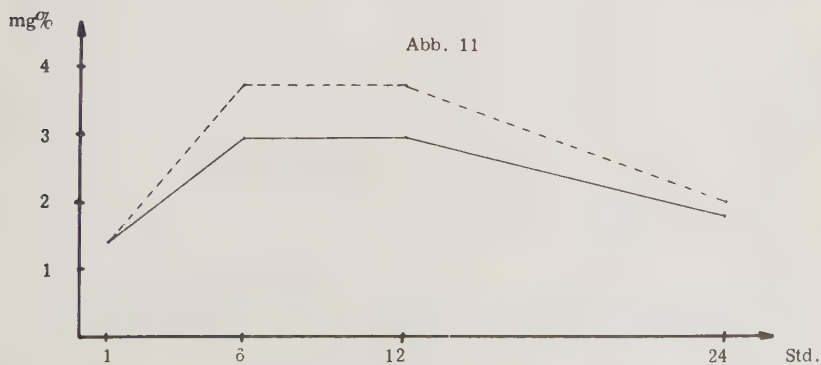
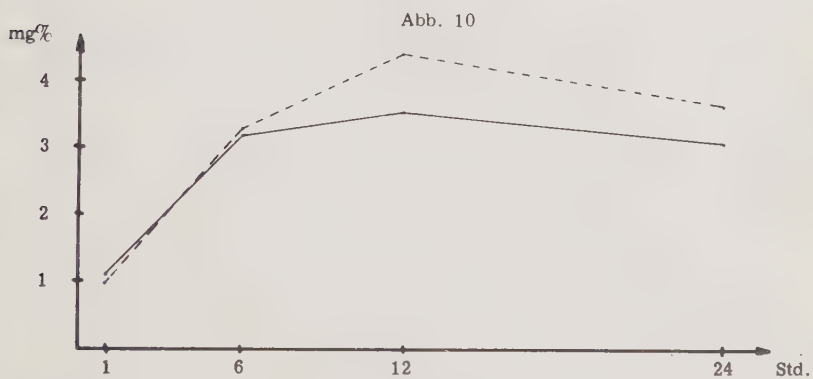
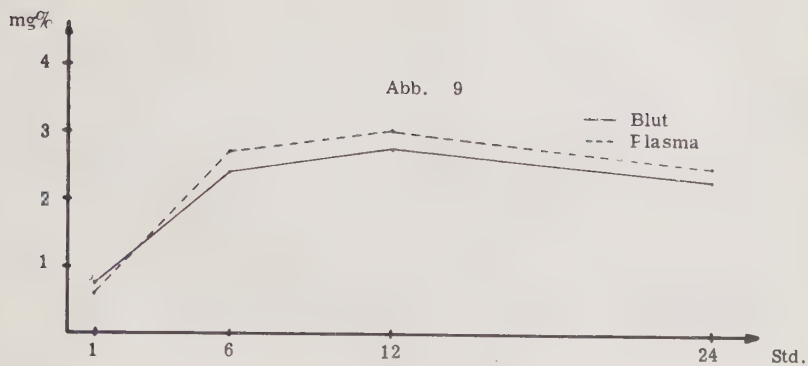
67. WALTER, A.M. u.
L. HEILMEYER (1965) Antibiotika - Fibel.
... Aufl., G. Thieme, Stuttgart
68. WELSH, M.,
C.R. SCHROEDER,
D.F. FROMAN,
R. REDDIN,
R. BURCHMART u.
F. LANGER (1946) The fate of $1/2$ gr/lb body
weight of seven sulphonamides
in seven animal species.
Proc. Ann. Meet. U.S. Livestock
Sanitary Ass. 50, 213-234
69. WERNER-TUTSCHKU, V.
(1955) Die Resorption und Ausscheidung
einiger Antibiotika und Sulfon-
amide nach intraabdominaler und
intraperitonealer Applikation
beim Kind.
Vet.-med. Diss. Wien
70. WOHLER, F.,
W. OTTE u.
H. JUNG (1961) Die Bindung des 2-Sulfanilamido-
5-methoxy-pyrimidins an Eiweiß
und sein Spiegel in Serum, Ge-
weben, Liquor und Galle.
Arzneimittel-Forsch. 11,
736-739
71. ZELLER, R. u.
F. LUDECKE (1964) Die Konzentration von Sulfame-
thylphenazol im Blut und in der
Gelenkflüssigkeit nach intrave-
nöser Applikation beim Pferd.
Zbl. Vet. Med. A. 11, 253-259

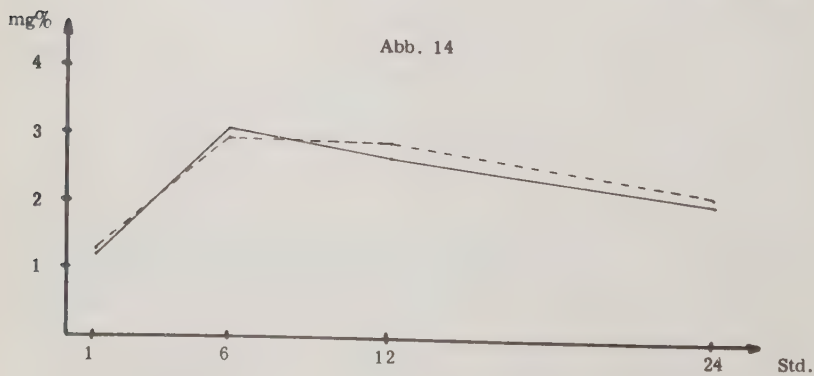
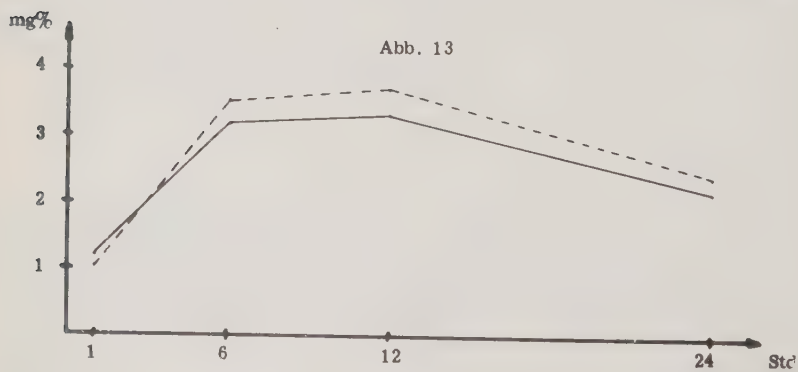
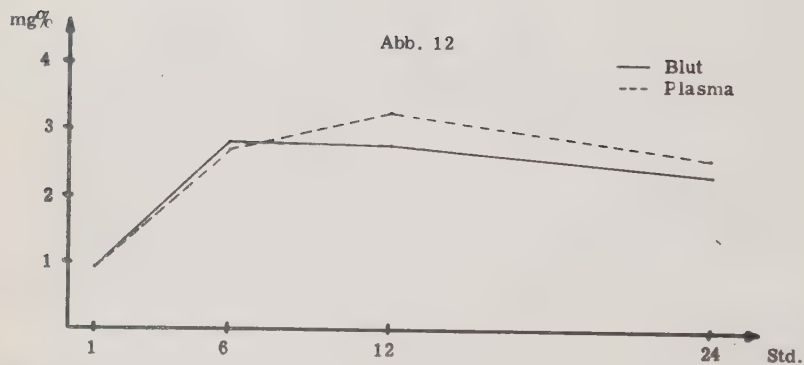
G. A B B I L D U N G E N

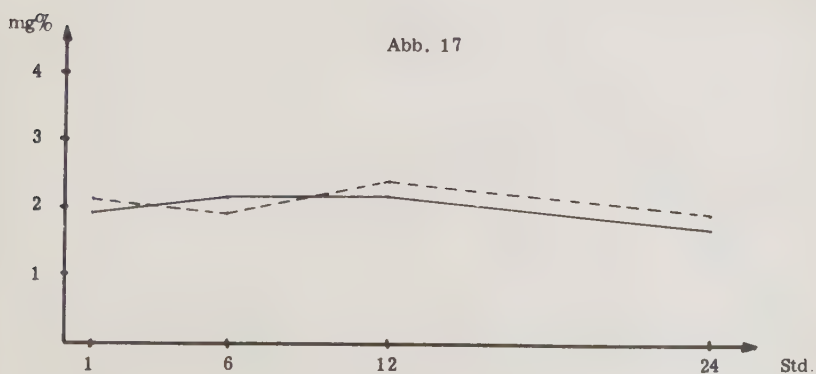
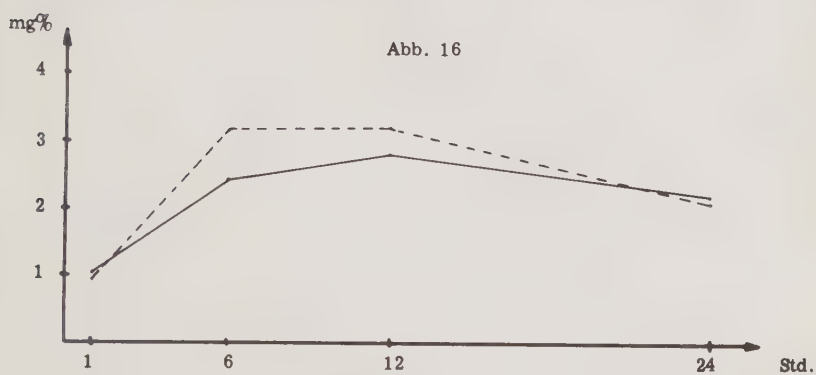
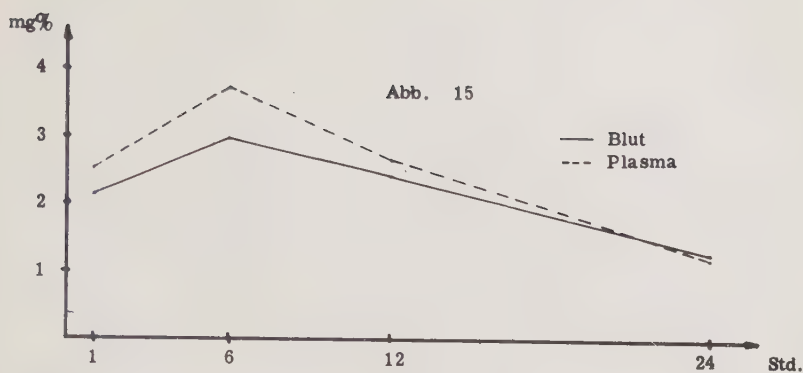


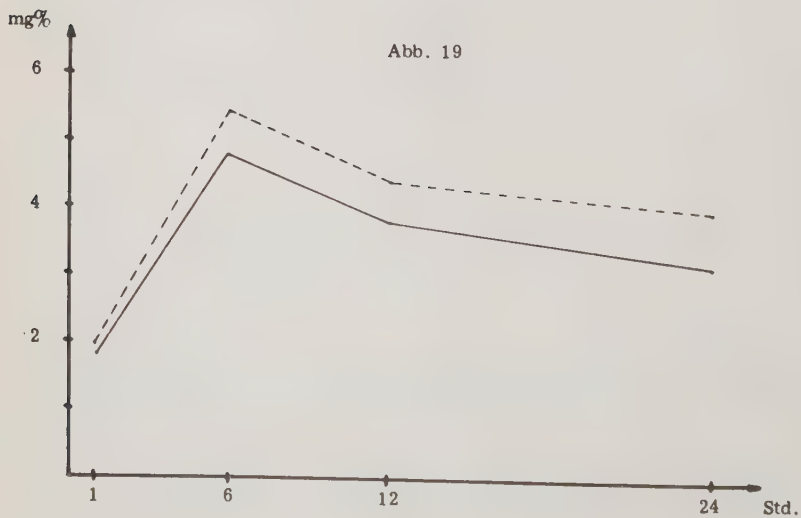
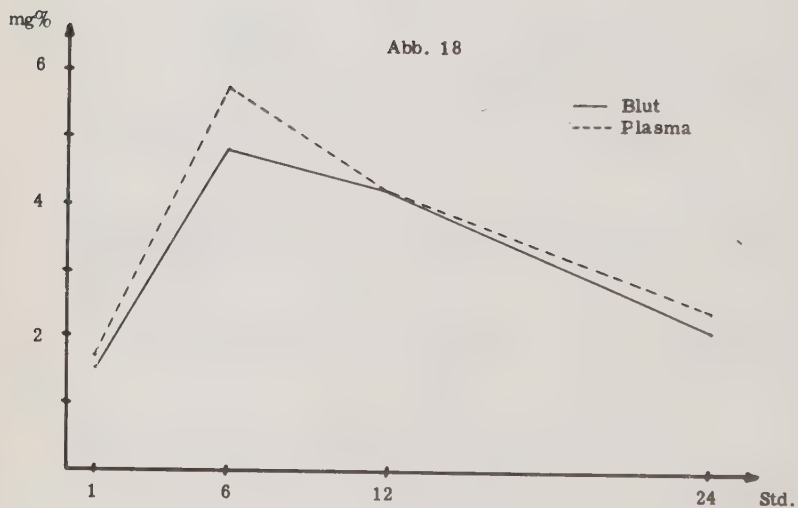


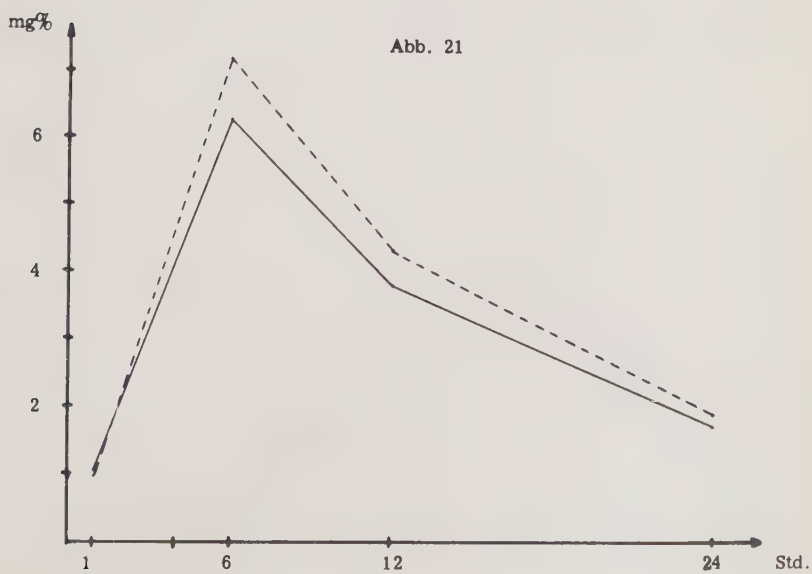
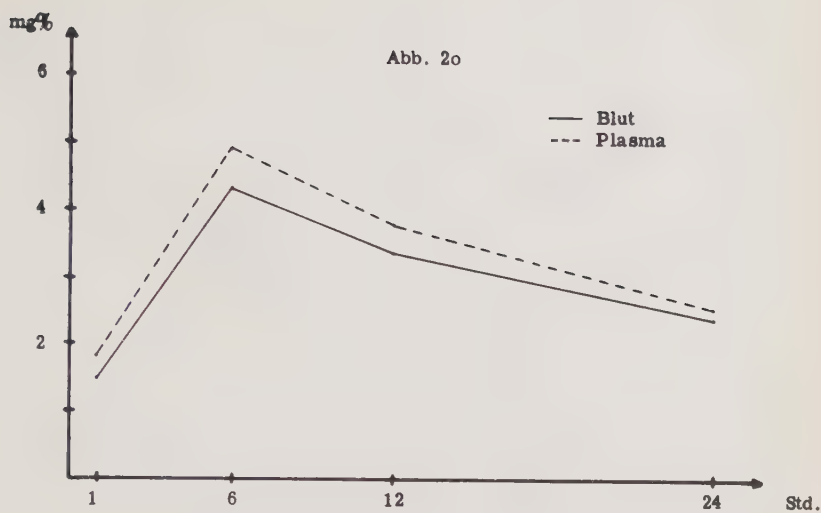


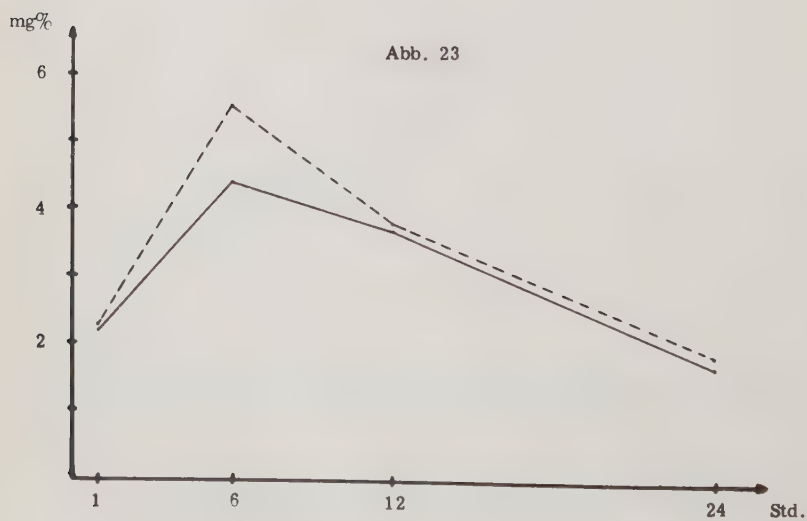
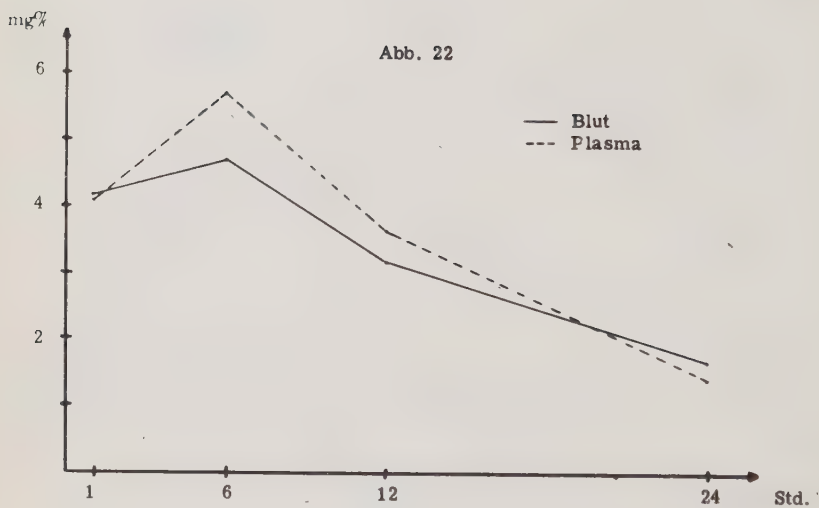


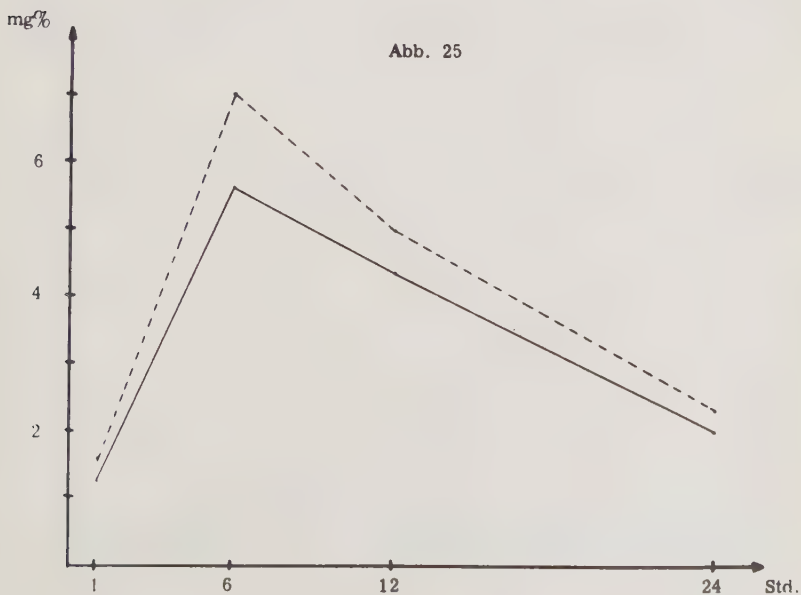
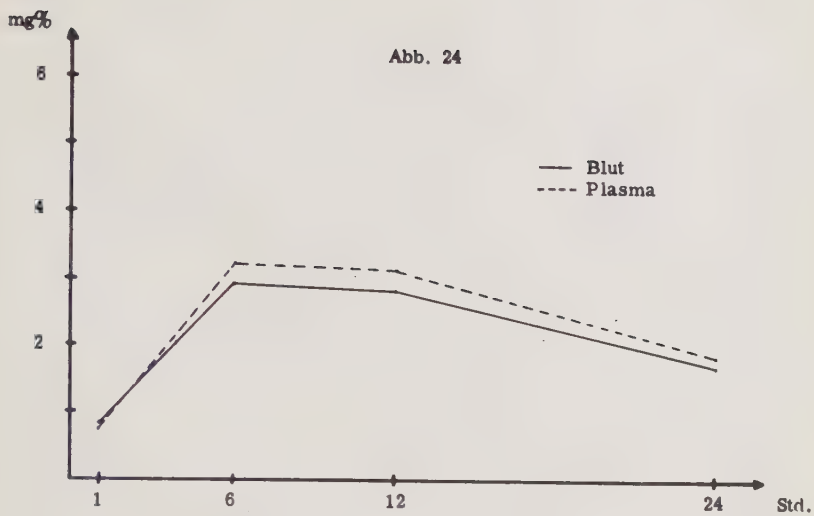


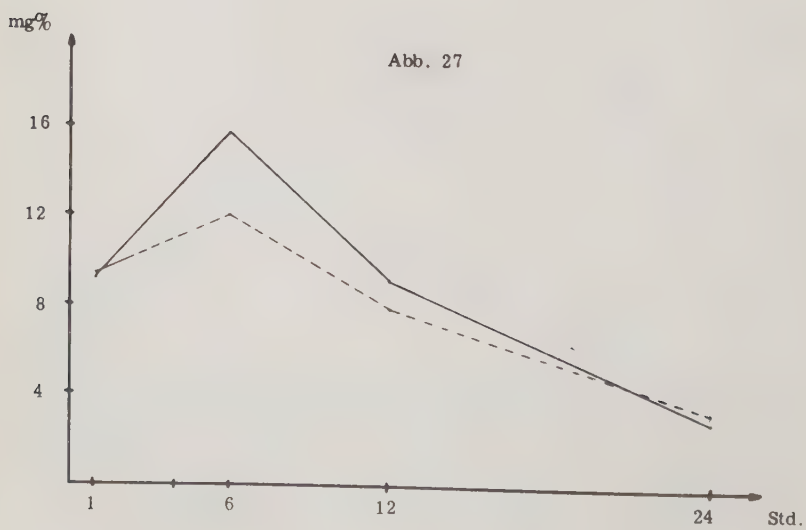
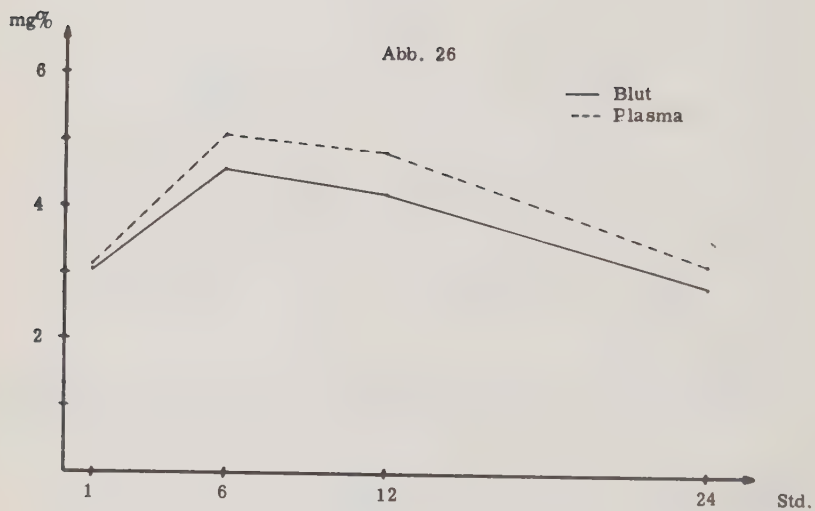


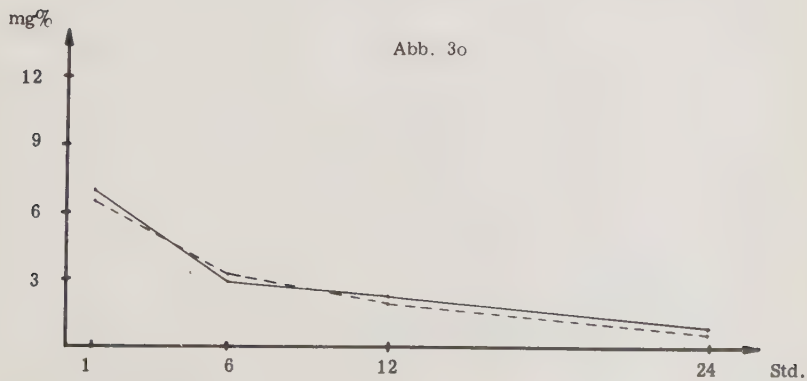
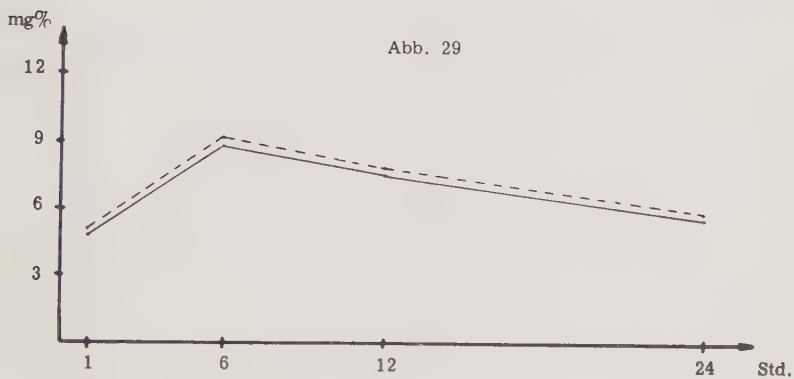
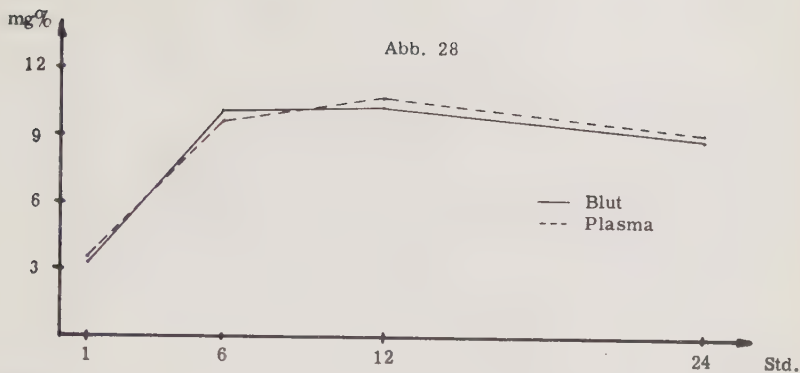


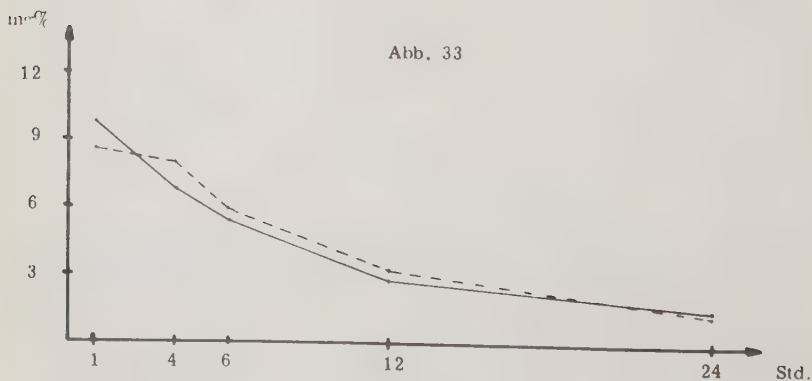
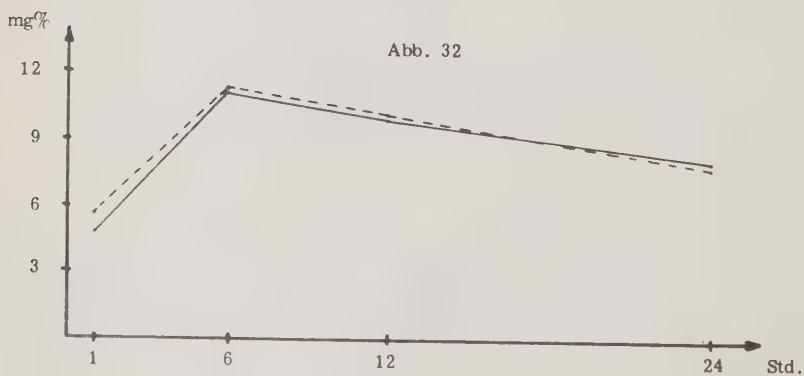
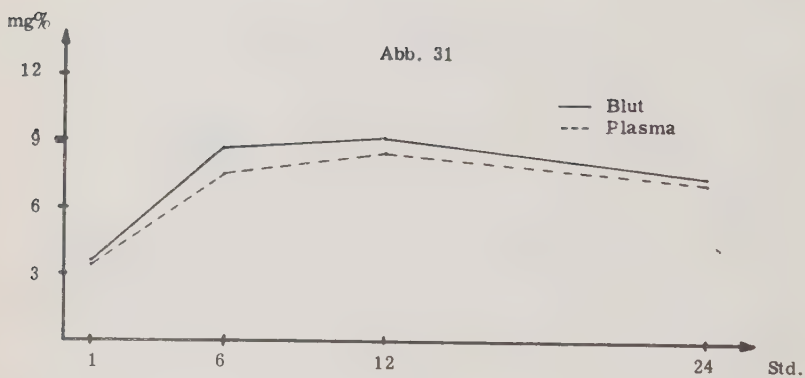


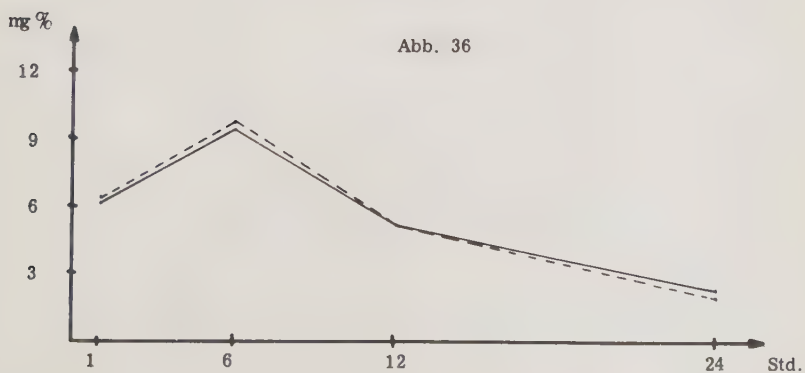
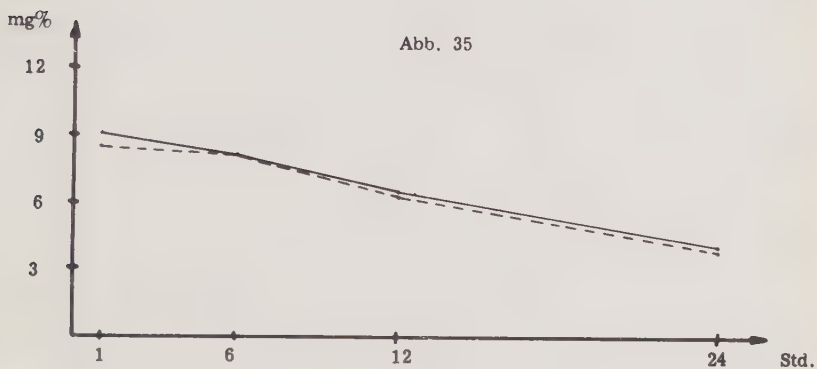
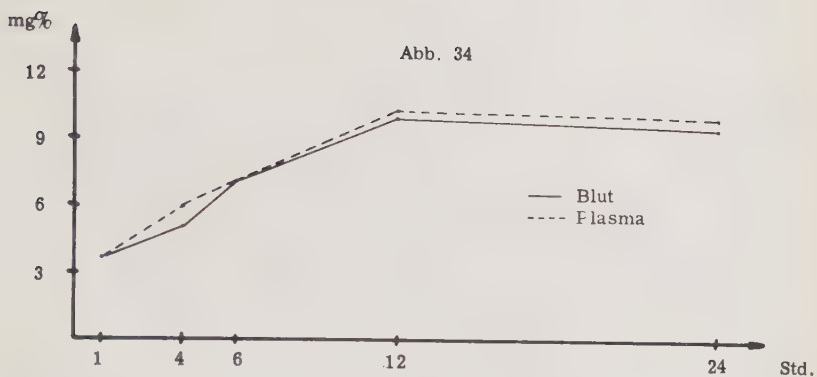


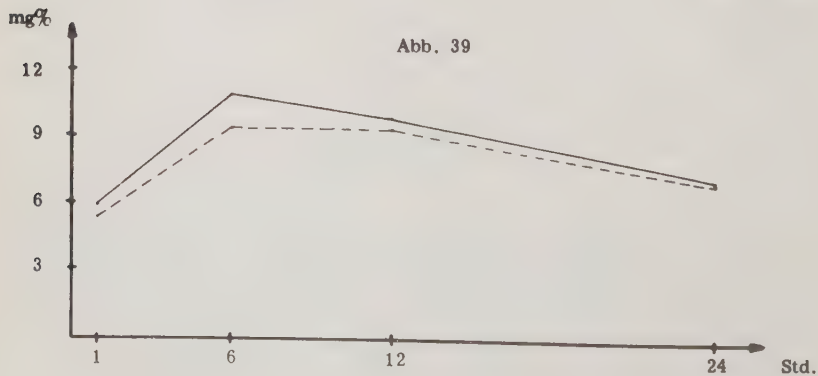
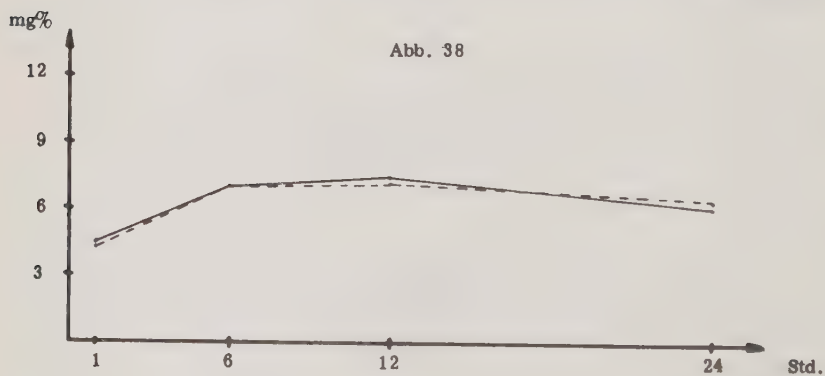
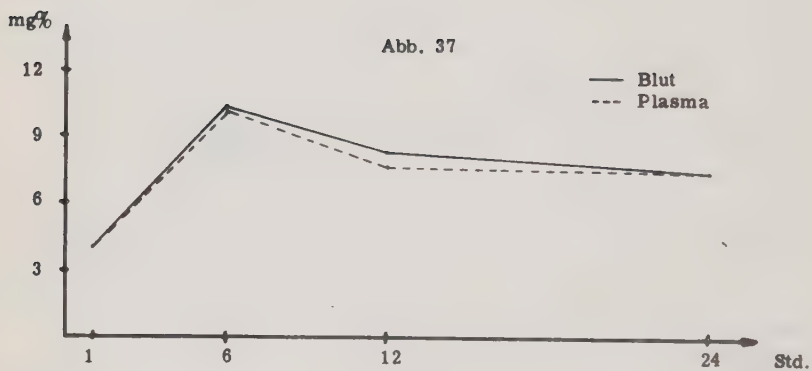


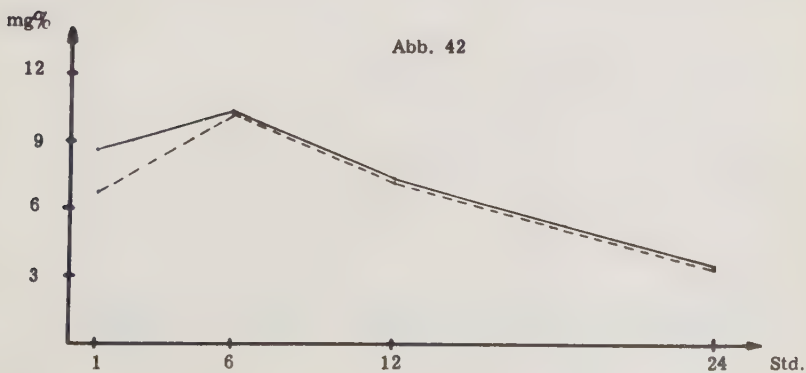
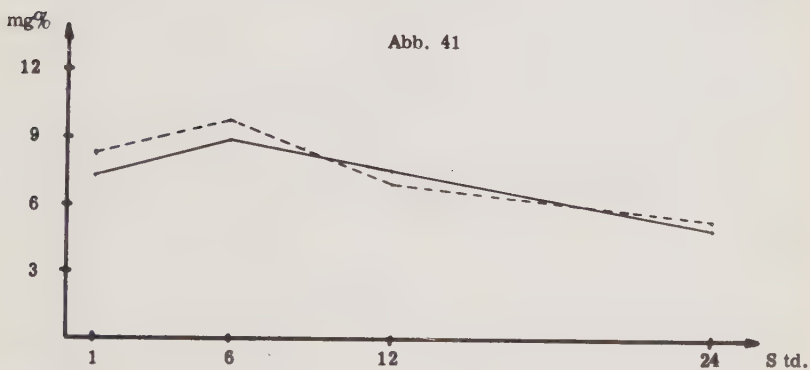
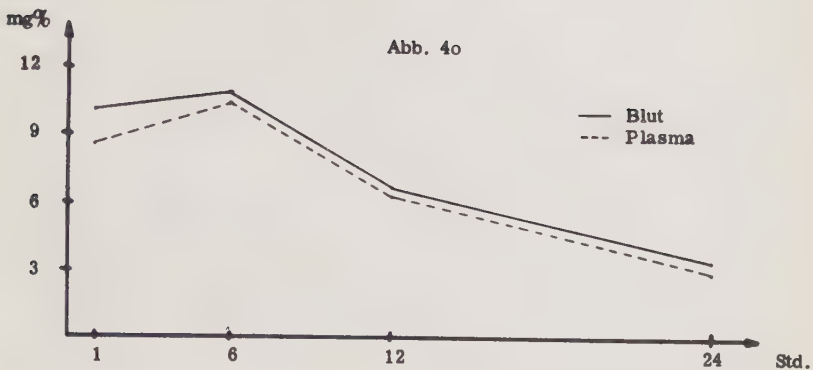


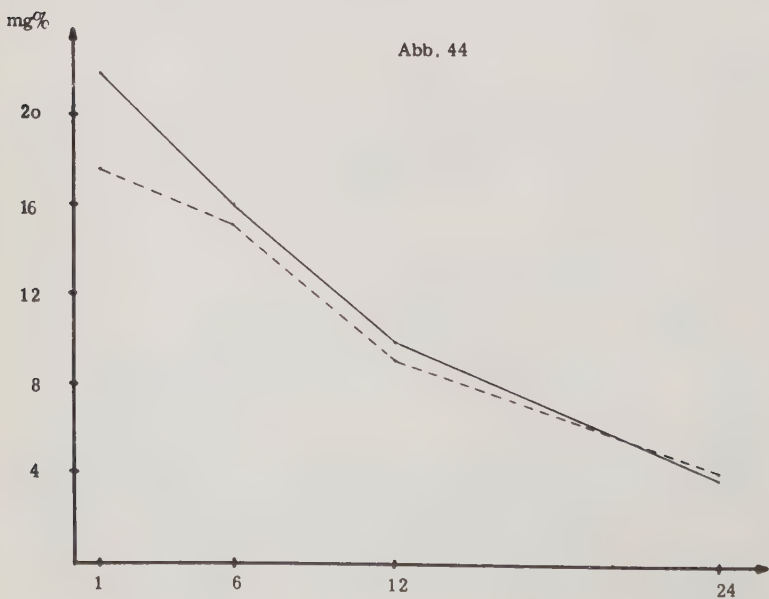
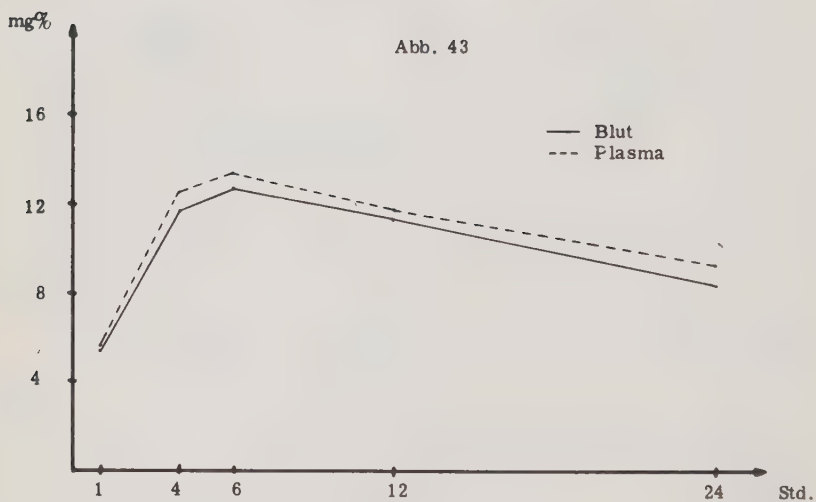












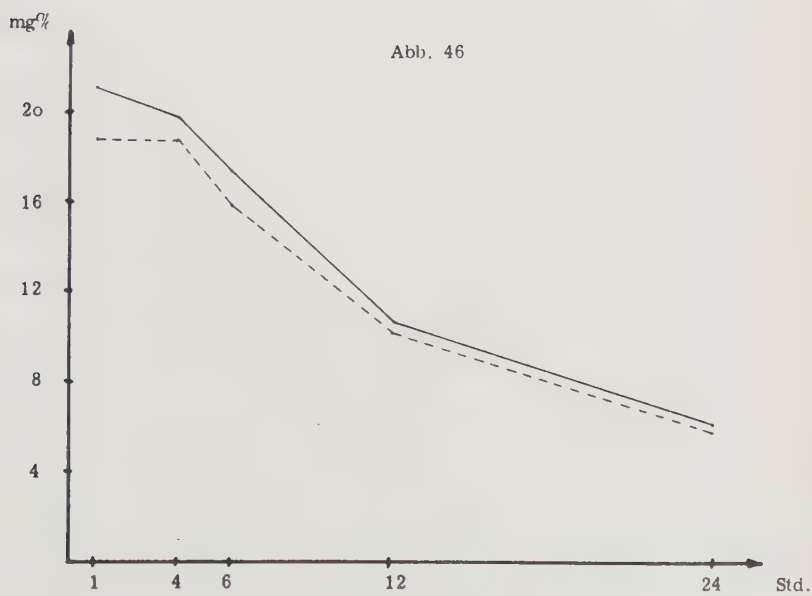
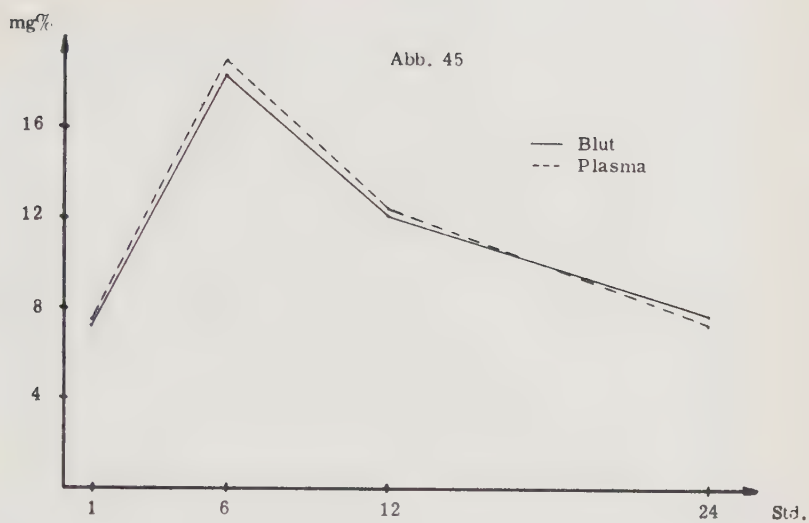


Abb. 47

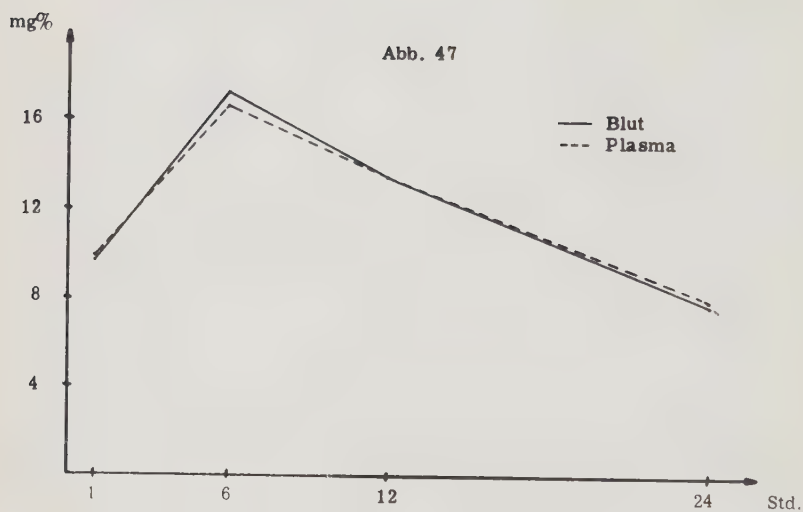
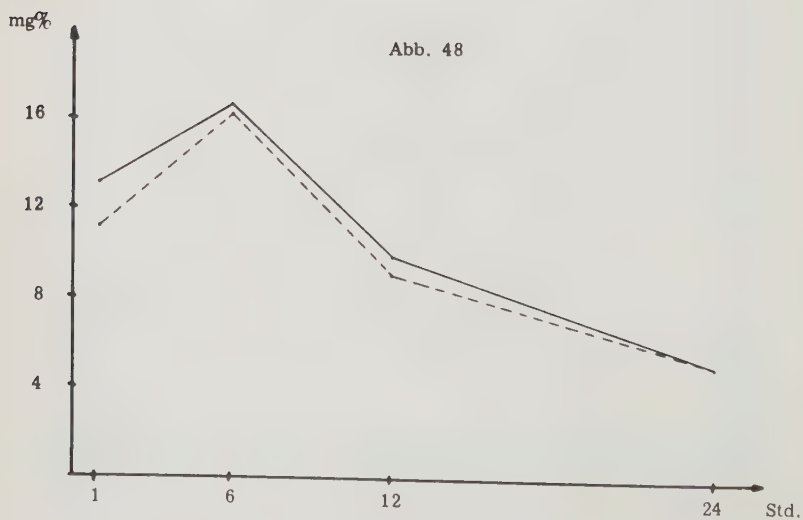


Abb. 48



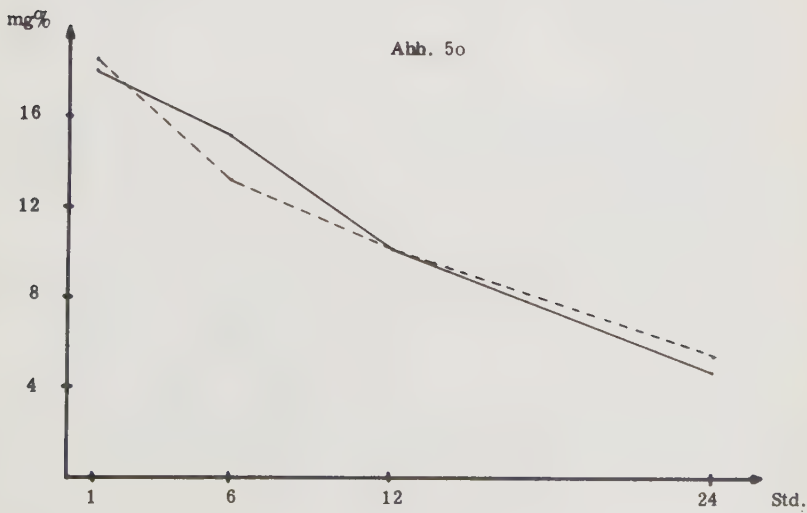
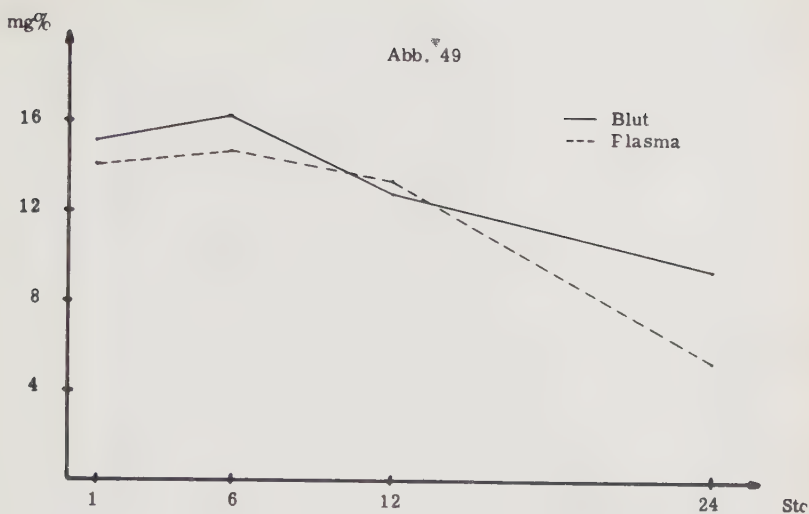
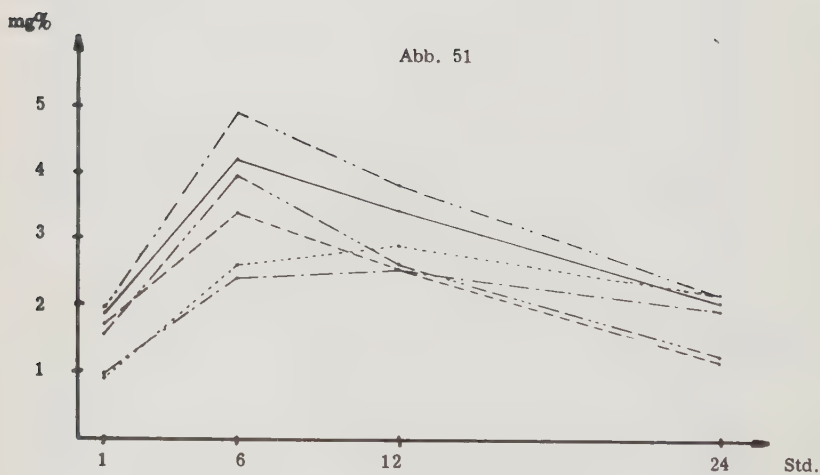
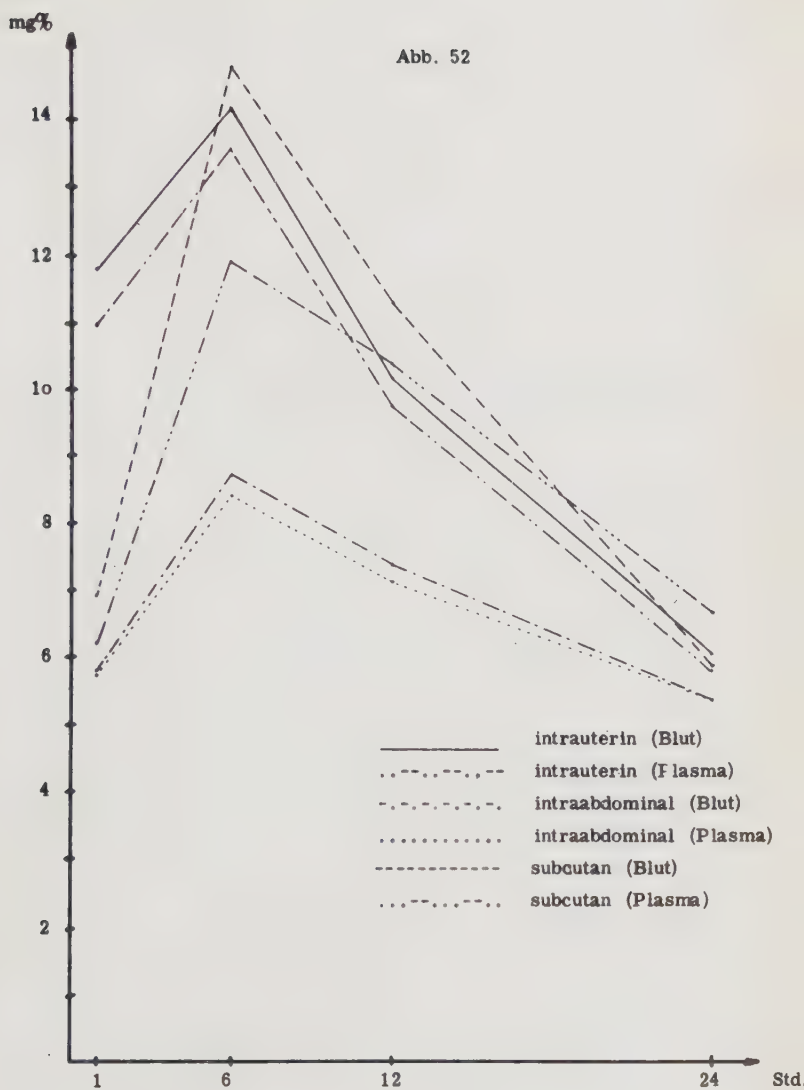


Abb. 51



- intrauterin (Blut)
- ..-.-.- intrauterin (Plasma)
- .-.-.- intraabdominal (Blut)
- intraabdominal (Plasma)
- subcutan (Blut)
- ...-.-... subcutan (Plasma)

Abb. 52



Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. H.J. H E I D R I C H für die Überlassung des Themas recht herzlich danken.

Herrn Akad. Rat Dr. M. M U L L I N G danke ich für die jederzeit gewährte Unterstützung und Beratung bei der Abfassung der Dissertation.

Allen Angehörigen der Klinik, insbesondere Fräulein I. W I N D I S C H, sei für wertvolle Hilfe bei den Untersuchungen gedankt.

Des weiteren gilt mein Dank den Firmen CIBA AG, Basel, und BAYER, Leverkusen für die großzügige Überlassung von Versuchspräparaten.

Lebenslauf

Am 21. September 1940 wurde ich, Lutz W e r n e r, als erster Sohn des aktiven Offiziers Gerhard Werner und seiner Ehefrau Ulrike, geb. Albert in Baden-Baden geboren.

Nach 4-jähriger Grundschulausbildung in Baden-Baden besuchte ich ab September 1950 das dortige humanistische Gymnasium, an dem ich im Februar 1960 die Reifeprüfung ablegte.

An der Technischen Hochschule Karlsruhe studierte ich drei Semester Maschinenbau. Im Sommersemester 1962 begann ich an der Justus-von-Liebig-Universität Gießen mit dem Studium der Veterinärmedizin und bestand dort im Oktober 1964 die tierärztliche Vorprüfung. Den klinischen Abschnitt des Studiums absolvierte ich an der Freien Universität Berlin und schloß ihn im Oktober 1967 mit dem Staatsexamen ab.

Im April 1968 erhielt ich nach Ableistung der halbjährigen Praktikantenzeit an der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten der FU Berlin die Approbation als Tierarzt. An derselben Klinik bin ich zur Zeit als wissenschaftlicher Hilfsassistent tätig.

